



**Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης**  
**Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Νοσοκομείο «Ερρίκος Ντυνάν»**  
**Λοιμωξιολογικό Ιατρείο, Νοσοκομείο «Ερρίκος Ντυνάν»**

### **Διδακτορική Διατριβή**

«Σύγκριση της αποτελεσματικότητας της εισπνεόμενης κολιστίνης σε συνδυασμό με ενδοφλέβια κολιστίνη έναντι της ενδοφλέβιας κολιστίνης μόνο, σε ασθενείς με πνευμονία σχετιζόμενη με αναπνευστήρα»

**Ιωάννα Π. Κορμπίλα**  
**Ιατρός Πνευμονολόγος**

**ΗΡΑΚΛΕΙΟΝ 2017**





**Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης**



**Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Νοσοκομείο «Ερρίκος Ντυνάν»**

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

**Διδακτορική Διατριβή**

«Σύγκριση της αποτελεσματικότητας της εισπνεόμενης κολιστίνης σε συνδυασμό με ενδοφλέβια κολιστίνη έναντι της ενδοφλέβιας κολιστίνης μόνο, σε ασθενείς με πνευμονία σχετιζόμενη με αναπνευστήρα»

**Ιωάννα Π. Κορμπίλα**  
**Ιατρός Πνευμονολόγος**

Επιβλέπων Καθηγητής

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

Συνεπιβλέποντες Καθηγητές

**Αχιλλέας Γκίκας, Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης**

**Δημήτριος Γεωργόπουλος, Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης**

Μέλη Επταμελούς Επιτροπής

**Εμμανουήλ Γαλανάκης, Καθηγητής Παιδιατρικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης**

**Ηλίας Κουρούμαλης, Ομ. Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης**

**Διαμαντής Κοφτερίδης, Αν. Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης**

**Γεώργιος Μπριασούλης, Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας Παίδων, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης**

«Η έγκρισις της Διδακτορικής Διατριβής υπό της Ιατρικής Σχολής του  
Πανεπιστημίου της Κρήτης, δεν υποδηλοί αποδοχήν των γνώμων του συγγραφέως».  
(Νόμος 5343/32, άρθρ. 202 § 2 και ν. 1268/82, άρθρ. 50 § 8)

# ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

## ΙΩΑΝΝΑ Π. ΚΟΡΜΠΙΛΑ

### Πνευμονολόγος – Φυματιολόγος

#### ΠΡΟΣΩΠΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Οικία	Νικηφόρου Λύτρα 5-7, 121 32, Περιστέρι
Εργασία	Β΄ Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «Αττικόν», Ρίμνι 1, 124 62, Χαϊδάρι
Τηλέφωνο οικίας	210.57.41.650
Τηλέφωνο εργασίας	210.58.31.163
Κινητό	69.44.69.76.65
Email	i.korbila@gmail.com
Οικογενειακή κατάσταση	Έγγαμη, μητέρα ενός τέκνου

#### ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

23/7/2004	Πτυχίο Ιατρικής (Βαθμός: Λίαν Καλώς)	Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
5/6/2008 – σήμερα	Υποψήφια Διδάκτωρ	Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης
09/2014 – 09/2016	Φοίτηση στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών: «Επαγγελματική & Περιβαλλοντική Υγεία»	Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας

#### ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

##### Ειδίκευση στην Πνευμονολογία – Φυματιολογία

26/10/2006- 26/04/2011	Πνευμονολογική Κλινική, Ν.Ι.Μ.Τ.Σ.
03/08/2009 - 02/02/2010	Μονάδα Εντατικής Θεραπείας / Κέντρο Αναπνευστικής Ανεπάρκειας, Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»
03/02/2010 -	Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό

03/02/2011 Νοσοκομείο «Αττικών»

### **Παράταση θητείας ειδίκευσης στην Πνευμονολογία – Φυματιολογία**

27/04/2011- Πνευμονολογική Κλινική, Ν.Ι.Μ.Τ.Σ.

30/06/2011

### **Κλινική εμπειρία στην Ελλάδα μετά την ειδίκευση**

26/08/2013-	Επικουρική	Β΄ Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική
25/08/2014	Επιμελήτρια Ε.Σ.Υ.	Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο
&		«Αττικών»
04/09/2014-		
σήμερα		Εξειδικευμένο κέντρο για διάμεσα και αποφρακτικά νοσήματα του πνεύμονα
01/11/2012-	Επιμελήτρια	Παθολογικός Τομέας, Ιδιωτική Γενική
31/03/2013	Πνευμονολόγος	Κλινική «Μητέρα», Όμιλος «Υγεία»
09/2012 -	Υπεύθυνη	Ιατρείο Διακοπής Καπνίσματος, Δημοτικό
10/2012		Πολυιατρείο, Άγιος Στέφανος Αττικής
06/2012 -	Ιατρός	Ιατρείο Διακοπής Καπνίσματος, Γενικό
10/2012		Νοσοκομείο Αττικής «Σισμανόγλειο»
18/05/2012	Άσκηση ιδιωτικού ιατρικού επαγγέλματος (ιδιωτικό ιατρείο στο	
-05/08/2013	Χαλάνδρι Αττικής)	
28/11/2012	Συνεργάτης Πνευμονολόγος της εταιρείας παροχής ιατρικών	
- 31/3/2013	υπηρεσιών «Alfa HealthCare»	

### **Μετεκπαίδευση στο εξωτερικό μετά την ειδίκευση**

7/5/2013 -	Μετεκπαίδευση στην	Maidstone Hospital, Maidstone and
31/7/2013	Πνευμονολογία &	Tunbridge Wells NHS Trust, Maidstone,
	Επεμβατική	Kent, Ηνωμένο Βασίλειο
	Πνευμονολογία	

### **Κλινική εμπειρία προ της ειδίκευσης**

8/03/2006 –	Παράταση θητείας	Περιφερειακό Ιατρείο Βυτίνας, Κέντρο
16/04/2006	υπηρεσίας υπαίθρου	Υγείας Δημητσάνας, Γενικό Παναρκαδικό
		Νοσοκομείο Τρίπολης
18/02/2005 –	Υπηρεσία Υπαίθρου	Περιφερειακό Ιατρείο Βυτίνας, Κέντρο
7/03/2006	(Ενεργείς εφημερίες	Υγείας Δημητσάνας, Γενικό Παναρκαδικό
	στο Τμήμα	Νοσοκομείο Τρίπολης
	Επειγόντων	
	Περιστατικών του	

Νοσοκομείου  
Τρίπολης)

18/11/2004 – Τρίμηνη εκπαίδευση Τακτικά Παθολογικά, Χειρουργικά και  
17/02/2005 Καρδιολογικά Εξωτερικά Ιατρεία, Γενικό  
Παναρκαδικό Νοσοκομείο Τρίπολης

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΕΡΓΟ

### Μεταπτυχιακή έρευνα

10/1/2012 – Επιστημονική Άλφα Ινστιτούτο Βιοϊατρικών  
31/10/2012 συνεργάτης Επιστημών, Αθήνα

24/10/2006 –  
9/1/20012

02/05/2006 –  
23/10/2006

### Διδακτορική διατριβή

5/6/2008 – Εκπόνηση διδακτορικής Επιβλέπων: Καθ. Ιατρική Σχολή,  
σήμερα διατριβής (υπό κ. Γ. Σαμώνης Πανεπιστήμιο  
παρουσίαση) Κρήτης

### Επιστημονικές εργασίες που έχουν δημοσιευθεί σε διεθνή αξιολογημένα περιοδικά

1. Papiris SA, Tomos IP, Karakatsani A, Spathis A, **Korbila I**, Analitis A, Kolilekas L, Kagouridis K, Loukides S, Karakitsos P, Manali ED. High levels of IL-6 and IL-8 characterize early-on idiopathic pulmonary fibrosis acute exacerbations. *Cytokine*. 2017 Aug 25. pii: S1043-4666(17)30252-1. PubMed PMID: 28847533.  
Journal Citation Reports (Web of Science) 2016 Impact Factor: 3,488
2. Papiris SA, Kagouridis K, Kolilekas L, Karakatsani A, **Korbila I**, Giouleka P, Papadaki G, Maniati M, Bouros D, Manali ED. The New Idiopathic Pulmonary Fibrosis Acute Exacerbations Document: One Step Ahead but Still Suspended in the Air. *Am J Respir Crit Care Med*. PubMed PMID: 28084826.  
Impact Factor 13,204
3. Tomos I, Vlami A, Karakatsani A, **Korbila I**, Manali ED, Papiris SA. Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis (DISH) and non small cell lung cancer: case presentation and review of the literature. *Pneumonol Alergol Pol*. PubMed PMID: 27238170.

4. Tomos I, Vlami A, **Korbila I**, Manali ED, Karakatsani A, Papiris SA. The Ring of the Aortas: The Silent Variation. *Ann Thorac Surg*. 2015 Dec;100(6):2371. PubMed PMID: 26652542.  
Impact Factor 3,700
5. Samonis G, **Korbila IP**, Maraki S, Michailidou I, Vardakas KZ, Kofteridis D, Dimopoulou D, Gkogkozotou VK, Falagas ME. Trends of isolation of intrinsically resistant to colistin Enterobacteriaceae and association with colistin use in a tertiary hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014 Sep;33(9):1505-10. PubMed PMID: 24798249.  
Impact Factor 2,727
6. Falagas ME, Karageorgopoulos DE, Leptidis J, **Korbila IP**. MRSA in Africa: filling the global map of antimicrobial resistance. *PLoS One*. 2013 Jul 29;8(7):e68024. PubMed PMID: 23922652.  
Impact Factor 2,806
7. Falagas ME, **Korbila IP**, Kapaskelis A, Manousou K, Leontiou L, Tansarli GS. Trends of mortality due to septicemia in Greece: an 8-year analysis. *PLoS One*. 2013 Jul 2;8(7):e67621. PubMed PMID: 23844042.  
Impact Factor 2,806
8. **Korbila IP**, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Vardakas KZ, Falagas ME. Extended or continuous versus short-term intravenous infusion of cephalosporins: a meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013 Jun;11(6):585-95. PubMed PMID: 23750730.  
Impact Factor 3,139
9. Karageorgopoulos DE, Qu JM, **Korbila IP**, Zhu YG, Vasileiou VA, Falagas ME. Accuracy of  $\beta$ -D-glucan for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2013 Jan;19(1):39-49. PubMed PMID: 22329494.  
Impact Factor 5,292
10. Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, **Korbila IP**, Kapaskelis A, Falagas ME. Age distribution of cases of 2009 (H1N1) pandemic influenza in comparison with seasonal influenza. *PLoS One*. 2011;6(7):e21690. PubMed PMID: 21747947.  
Impact Factor 2,806
11. Falagas ME, **Korbila IP**, Karageorgopoulos DE. Probiotics for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Expert Rev Respir Med*. 2010 Oct;4(5):567-71. PubMed PMID: 20923336.  
Impact Factor 2,432



12. Falagas ME, Sideri G, **Korbila IP**, Vouloumanou EK, Papadatos JH, Kafetzis DA. Inhaled colistin for the treatment of tracheobronchitis and pneumonia in critically ill children without cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2010 Nov;45(11):1135-40. PubMed PMID: 20658485.  
Impact Factor 2,758
13. **Korbila IP**, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Nikita D, Samonis G, Falagas ME. Inhaled colistin as adjunctive therapy to intravenous colistin for the treatment of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia: a comparative cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2010 Aug;16(8):1230-6. PubMed PMID: 19732088.  
Impact Factor 5,292
14. Falagas ME, **Korbila IP**, Giannopoulou KP, Kondilis BK, Peppas G. Informed consent: how much and what do patients understand? *Am J Surg*. 2009 Sep;198(3):420-35. PubMed PMID: 19716887.  
Impact Factor 2,612
15. **Korbila IP**, Manta KG, Siempos II, Dimopoulos G, Falagas ME. Penicillins vs trimethoprim-based regimens for acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Can Fam Physician*. 2009 Jan;55(1):60-7. PubMed PMID: 19155372.  
Impact Factor 1,908
16. 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 May;103(5):707-13. PubMed PMID: 19118994.  
Impact Factor 3,217
17. Vardakas KZ, Siempos II, Grammatikos A, Athanassa Z, **Korbila IP**, Falagas ME. Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ*. 2008 Dec 2;179(12):1269-77. PubMed PMID: 19047608.  
Impact Factor 6,784
18. **Korbila IP**, Falagas ME. Investigational antimicrobial drugs for bloodstream infections. *Curr Opin Investig Drugs*. 2008 Aug;9(8):871-8. PubMed PMID: 18666035.  
Impact Factor 3,553

19. Fragoulis KN, **Korbila IP**, Dimopoulos G, Falagas ME. Open access World Wide Web resources on upper and lower respiratory tract infections. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007 Nov;11(11):1237-45. PubMed PMID: 17958988.  
Impact Factor 2,468
20. **Korbila IP**, Bliziotis IA, Lawrence KR, Falagas ME. Antibiotic-lock therapy for long-term catheter-related bacteremia: a review of the current evidence. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2007 Aug;5(4):639-52. PubMed PMID: 17678427.  
Impact Factor 3,139
21. Dimopoulos G, Siempos II, **Korbila IP**, Manta KG, Falagas ME. Comparison of first-line with second-line antibiotics for acute exacerbations of chronic bronchitis: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Chest*. 2007 Aug;132(2):447-55. PubMed PMID: 17573508.  
Impact Factor 6,147
22. Siempos II, Dimopoulos G, **Korbila IP**, Manta K, Falagas ME. Macrolides, quinolones and amoxicillin/clavulanate for chronic bronchitis: a meta-analysis. *Eur Respir J*. 2007 Jun;29(6):1127-37. PubMed PMID: 17301097.  
Impact Factor 10,569

#### **Συντελεστής απήχησης δημοσιεύσεων σε διεθνή επιστημονικά περιοδικά**

Σύνολο δημοσιεύσεων σε περιοδικά με συντελεστή απήχησης (Journal Citation Reports 2015 Impact Factor)	21
Συνολικός συντελεστής απήχησης	90,847
Μέσος συντελεστής απήχησης	4,129
Προσωποποιημένος συντελεστής απήχησης	36,256

#### **Βιβλιογραφικές αναφορές στη διεθνή βιβλιογραφία**

Βιβλιογραφικές αναφορές (Journal Citation Reports – Web of Science)	437
Βιβλιογραφικές αναφορές (Google Scholar)	895
h-index (Journal Citation Reports - Web of Science)	10
h-index (Google Scholar)	12

## Ανακοινώσεις - παρουσιάσεις - posters επιστημονικών εργασιών σε διεθνή επιστημονικά συνέδρια

1. **Ioanna Korbila**, Katerina Vlami, Yiolanda Herodotou, John Tomos, Effrosyni Manali, Spyros Papiris. The value of nocturnal pulse oximetry, pulmonary function tests and 6 minute walking test in the assessment of disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis patients under pirfenidone treatment. Sleep and Breathing 2017, 6-8 April, Marseille, France.
2. IP Tomos, ED Manali, A Karakatsani, A Spathis, **I Korbila**, A Analitis, P Karakitsos, SA Papiris. IL-6 and IL-8 in stable and exacerbated IPF patients and their association to outcome. ERS International Congress 2016. 3-7 September, 2016. London, United Kingdom.
3. Manali ED, Tsigiotis P, Kannengiesser C, Kolilekas L, Gkirkas K, Papaioannou AI, **Korbila I**, Giouleka P, Tomos IP, Herodotou Y, Apollonatos V, Kagouridis K, Borie R, Karakatsani A, Pappa V, Bouros D, Crestani B, Papiris SA. Myelodysplastic syndromes and idiopathic pulmonary fibrosis: a dangerous liaison. P46. 8<sup>th</sup> International WASOG Conference on Diffuse Parenchymal Lung Diseases. June 2-4, 2016, Gdansk, Poland.
4. The role of PET in lung sarcoidosis: preliminary results from Greece. Papiris SA, Pianou NK, Georgakopoulos A, Kolilekas L, Roussou AP, Papaioannou AI, Papadaki G, Giouleka P, **Korbila I**, Gialafos E, Tomos IP, Argentos S, Kagouridis K, Maniati M, Kelekis N, Filippatos G, Karakatsani A, Kallergi M, Manali ED, Chatziioannou S. P47. 8<sup>th</sup> International WASOG Conference on Diffuse Parenchymal Lung Diseases. June 2-4, 2016, Gdansk, Poland.
5. Karageorgopoulos DE, **Korbila IP**, Vasileiou VA, Falagas ME. Accuracy of the  $\beta$ -D-glucan assay for the diagnosis of Pneumocystis jirovecii pneumonia: a meta-analysis. 21st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), May 2011, Milan, Italy.
6. Falagas ME, Sideri G, **Korbila IP**, Vouloumanou EK, Papadatos JH, Kafetzis DA. Inhaled colistin for the treatment of tracheobronchitis and pneumonia in critically ill children without cystic fibrosis. 20th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), April 2010, Vienna, Austria
7. **Korbila I**, Michalopoulos A, Rafailidis P, Nikita D, Samonis G, Falagas ME. Inhaled colistin as adjunctive to intravenous colistin for the treatment of microbiologically documented VAP. 19th European Congress of

Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), May 2009, Helsinki, Finland.

8. Falagas ME, Siempos II, Rafailidis PI, **Korbila IP**, Ioannidou E, Michalopoulos A. Inhaled colistin as monotherapy for multidrug-resistant gram-negative nosocomial pneumonia: a case series. 48th Annual International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) / 46th IDSA Annual Meeting, 25-28 October 2008, Washington DC, USA.
9. **Korbila I**, Manta KG, Siempos II, Dimopoulos G, Falagas ME. Penicillins vs. trimethoprim-based regimens for acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis: a meta-analysis of randomised controlled trials. 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), 19-22 April 2008, Barcelona, Spain.
10. Dimopoulos G, Siempos II, **Korbila I**, Manta KG, Falagas ME. Comparison of first with second-line antibiotics for acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis: a meta-analysis of randomised controlled trials. P1184. 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) / 25th International Congress of Chemotherapy (ICC), 31 March - 3 April 2007, Munich, Germany.
11. Falagas ME, Siempos II, **Korbila IP**, Manta KG, Dimopoulos G. Comparison of macrolides, quinolones, and amoxicillin/clavulanic acid for the treatment of patients with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis: a meta-analysis of randomised controlled trials. R2315. 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) / 25th International Congress of Chemotherapy (ICC), 31 March - 3 April 2007, Munich, Germany.

### **Ανακοινώσεις - παρουσιάσεις - posters επιστημονικών εργασιών σε ελληνικά επιστημονικά συνέδρια**

1. Τόμος Ι., Μάναλη Ε., Καρακατσάνη Α., Σπάθης Α., **Κορμπίλα Ι.**, Αναλυτής Α., Καρακίτσος Π., Παπίρης Σ. Προφλεγμονώδεις και προ-ινωτικοί παράγοντες στην οξεία παρόξυνση ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης (ΑΕ-IPF) και συσχέτιση με επιβίωση. 25<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα, Ιούνιος 2016.
2. **Κορμπίλα Π. Ιωάννα**, Μάναλη Δ. Ευφροσύνη, Παπαϊωάννου Ι. Ανδριάννα, Τόμος Π. Ιωάννης, Βλάμη Α. Αικατερίνη, Καρακατσάνη Άννα, Παπίρης Α. Σπυρίδων. Εμπειρία από τη χρήση της πιρφενιδόνης για την ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση. 24<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα, Νοέμβριος 2015.

3. Τόμος Ιωάννης, Ηροδότου Γιολάντα, Σκυλλάς Γεώργιος, Σεφερλής Βασίλειος, Ραπτάκης Θωμάς, Βλάμη Αικατερίνη, **Κορμπίλα Ιωάννα**, Παπαιωάννου Ανδριάννα, Τσιριγώτης Παναγιώτης, Ροντογιάννη Δήμητρα, Μάναλη Ευφροσύνη, Καρακατσάνη Άννα, Παπίρης Σπυρίδων. Ασθενής με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο και «σαρκοειδικού τύπου» κοκκιώματα στο μυελό των οστών. 23<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα, Νοέμβριος 2014.
4. Ζειμπέκογλου Κ., Ηλιόπουλος Α., Τζιάννου Α., Κωστάκου Ε., **Κορμπίλα Ι.**, Θεόφιλος Δ., Πούλου Δ., Παπά Ι. Σοβαρό εμφύσημα σε ασθενή με συστηματικό ερυθριματώδη λύκο. 13<sup>th</sup> State-of-the-Art Interdisciplinary Review Course on Pulmonary Diseases, Critical Care, Emergency Medicine & Nursing Care, Αθήνα, Απρίλιος 2009.
5. **Ι. Π. Κορμπίλα**, Κ. Ζειμπέκογλου, Α. Τζιάννου, Ε. Κωστάκου, Ε.Γάκη, Δ. Πούλου, Ι. Παπά. Σοβαρές πνευμονικές επιπλοκές που εμφανίστηκαν μετά από δερματικές βλάβες: αναφορά περίπτωσης. 12<sup>th</sup> State-of-the-Art Interdisciplinary Review Course on Pulmonary Diseases, Critical Care, Emergency Medicine & Nursing Care, Αθήνα, Απρίλιος 2008.
6. Ε. Κωστάκου, Α. Ηλιόπουλος, Α. Τζιάννου, **Ι. Κορμπίλα**, Δ. Θεόφιλος, Ε. Γάκη, Δ. Κάσσαρα, Κ. Ζειμπέκογλου, Δ. Πούλου, Ι. Παπά. Πνευμονική φυματίωση σε ασθενή με ρευματοειδή αρθρίτιδα που ελάμβανε anti-TNF παράγοντα. 12<sup>th</sup> State-of-the-Art Interdisciplinary Review Course on Pulmonary Diseases, Critical Care, Emergency Medicine & Nursing Care, Αθήνα, Απρίλιος 2008.

### **Εισηγήσεις σε ελληνικά επιστημονικά συνέδρια/σεμινάρια**

1. 2017, Μάιος «Διάχυτες Πνευμονοπάθειες» Παρουσίαση περιστατικού. 5ο Ετήσιο Σεμινάριο Παλαιάς Βουλής, Αθήνα
2. 2017, Φεβρουάριος: «Διάχυτες παρεγχυματικές πνευμονοπάθειες-κατευθυντήριες οδηγίες. Κλινική εικόνα και αναπνευστική λειτουργία». Ετήσιο συνέδριο ένωσης Πνευμονολόγων Ελλάδας, Μουσείο Μπενάκη, Αθήνα.
3. 2016, Δεκέμβριος: «Διάμεσα, Σπάνια & Επίκαιρα Θέματα στην Πνευμονολογία». Παρουσίαση περιστατικού. 4ο Ετήσιο Σεμινάριο, Ξενοδοχείο Makedonia Palace, Θεσσαλονίκη.
4. 2016, Μάιος: « Διασυνδετική Ψυχιατρική: Εκεί όπου η Ψυχιατρική συναντά τις άλλες ιατρικές ειδικότητες» 42ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα.
5. 2015, Ιούλιος: «Από τη θεωρία στην πράξη- Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις - Παρουσίαση κλινικών περιστατικών». Η κλινική εμπειρία της αντινωτικής

θεραπείας στους ασθενείς με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση (επιστημονική συνάντηση υπό την αιγίδα της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας). Βουλιαγμένη, Αθήνα.

6. 2011, Νοέμβριος: «Λοιμώξεις στην πρωτοβάθμια περίθαλψη: Πνευμονία». 7ος Δεκάλογος για τις Λοιμώξεις (Επιστημονικό Σεμινάριο), Αθήνα.
7. 2010, Δεκέμβριος: «Ανάλυση-Συζήτηση περιστατικών σε νοσοκομειακούς ασθενείς: Φυματίωση». 6ος Δεκάλογος για τις Λοιμώξεις (Επιστημονικό Σεμινάριο), Αθήνα.
8. 2009, Δεκέμβριος: «Λοιμογονικότητα H1N1ν και ομάδες υψηλού κινδύνου». 2009 H1N1 πανδημική γρίπη (Επιστημονική Ημερίδα), Αθήνα.

### **Συμμετοχή σε ερευνητικά πρωτόκολλα**

20/1/2016 – σήμερα: Υπεύθυνη ερευνήτρια στο ερευνητικό πρωτόκολλο «Παρακολούθηση της παλμικής νυκτερινής οξυμετρίας σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με πιρφενιδόνη στην αντιμετώπιση της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης-συνήθους διάμεσης πνευμονίας (IPF/UIP)». Β' Πνευμονολογική Κλινική, Νοσοκομείο Αττικό.

Δεκέμβριος 2016 – σήμερα: Συνερευνητής στο πρωτόκολλο «A phase IIb multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of sildenafil added to pirfenidone in patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis and intermediate or high probability of Group 3 pulmonary hypertension». Β' Πνευμονολογική Κλινική, Νοσοκομείο Αττικό.

Οκτώβριος 2017 – σήμερα: Συνερευνητής στο πρωτόκολλο “Πολυκεντρική, μη παρεμβατική μελέτη παρατήρησης μετά από την κυκλοφορία του προϊόντος που πραγματοποιείται για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής σε ασθενείς στην Ελλάδα με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση υπό θεραπεία με Πιρφενιδόνη- Μελέτη Πνεύμων”. Β' Πνευμονολογική Κλινική, Νοσοκομείο Αττικό.

## **ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΕΡΓΟ**

### **Ως εκπαιδευτρια**

#### **Διδακτική εμπειρία**

8/10/2012 –	Διδάσκουσα του	Δημόσιο Ινστιτούτο Επαγγελματικής
14/02/2013	μαθήματος «Στοιχεία	Κατάρτισης Χαϊδαρίου
	Ρευματολογίας»	

### **Εκπαίδευση ειδικευομένων**

26/08/2013- σήμερα Κλινική επίβλεψη και εκπαίδευση ειδικευομένων ιατρών Β' Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικών»

### **Εκπαίδευση φοιτητών**

26/08/2013- σήμερα Εκπαίδευση φοιτητών Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών Β' Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικών»

### **Εκπαιδευτικά μαθήματα σε νοσοκομεία**

Παρουσίαση εκπαιδευτικών μαθημάτων σε ιατρούς των νοσοκομείων N.I.M.T.Σ., Μητέρα, και Αττικών

### **Μεταπτυχιακές σπουδές**

09/2014 – Φοίτηση στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Εθνική Σχολή  
09/2016 Σπουδών: «Επαγγελματική & Περιβαλλοντική Δημόσιας Υγείας  
(ολοκλήρωση Υγεία» (πρόγραμμα μερικής φοίτησης διετούς  
φοίτησης) διάρκειας)

**Παρακολούθηση 45 εκπαιδευτικών σεμιναρίων στην Ελλάδα ,2  
εκπαιδευτικών σεμιναρίων στην Ευρώπη και 11 διεθνών επιστημονικών  
συνεδρίων, 25 ελληνικών επιστημονικών συνεδρίων.**

## **ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΟΙ ΚΑΙ ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΟΙ ΤΙΤΛΟΙ**

30/8/2004 Άδεια Άσκησης Ιατρικού Επαγγέλματος, Ελλάδα

20/1/2012 Άδεια Άσκησης Ιατρικής Ειδικότητας Πνευμονολογίας - Φυματιολογίας, Ελλάδα

2013 Full GMC registration

(GMC Reference Number: 7394143)

## **ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΕΣ/ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΤΑΙΡΕΙΕΣ**

2004 - 2005 Ιατρικός Σύλλογος Αρκαδίας

2005 – σήμερα Ιατρικός Σύλλογος Αθηνών

2011 – 2012 European Respiratory Society (ERS)  
2014 - 2017 European Respiratory Society (ERS)  
2011 - 2012 European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases  
(ESCMID)  
2012 – σήμερα Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία

### **ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ**

Certificate of Proficiency in English, Cambridge University, Δεκέμβριος 1989

### **ΓΝΩΣΕΙΣ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟΥ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΗ**

Άριστη γνώση Microsoft Office (Word, Excel, Powerpoint)

Γνώση στατιστικού πακέτου SPSS

Γνώση στατιστικού πακέτου RevMan



## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Πρώτα απ' όλα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέπων Καθηγητή Παθολογίας κ. Γεώργιο Σαμώνη για την επιστημονική καθοδήγηση του στο πόνημα της παρούσας διδακτορικής διατριβής. Καθ' όλη τη διάρκεια της ερευνητικής μου εργασίας ήταν προσηνής, υποστηρικτικός και πάντα διαθέσιμος να βοηθήσει σε οποιαδήποτε δυσκολία. Το κέρδος από τη συνεργασία με φωτισμένους επιστήμονες όμως, δεν έγκειται μόνο στο επιστημονικό κομμάτι. Έτσι, οι ιδέες, οι αξίες, το ήθος και τα αποστάγματα ζωής του Καθηγητού όπως τα εξέλαβα μέσα από τη συνεργασία μας θα αποτελούν για μένα πολύτιμο ηθικό οδηγό.

Στη συνέχεια θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Αναπληρωτή Καθηγητή του Πανεπιστημίου Tufts της Βοστώνης και Διευθυντού Λοιμωξιολόγου του Νοσοκομείου Ερρίκος Ντυνάν κ. Ματθαίο Φαλάγγα που εμφύσησε μέσα μου την αγάπη για την έρευνα και την ορθή επιστημονική τεκμηρίωση. Ακούραστα και ενθουσιωδώς με δίδαξε τις αρχές της ιατρικής έρευνας και συνέβαλλε κατ' αυτόν τον τρόπο στην ολοκλήρωση μου ως σκεπτόμενος ιατρός. Δημιούργησε δε, τις προϋποθέσεις για να καταστεί δυνατή η έναρξη και η ολοκλήρωση της διδακτορικής μου διατριβής.

Η παρούσα ερευνητική εργασία δεν θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί χωρίς την συμβολή του αείμνηστου τέως Διευθυντή της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας του Νοσοκομείου Ερρίκος Ντυνάν Αργύρη Μιχαλόπουλου, ο οποίος ευγενικά συνεργάστηκε και συνετέλεσε στην διεξαγωγή της μελέτης. Η σημαντικότερη συνεισφορά του όμως ήταν ουσιαστικά επιστημονική, διότι δημιούργησε ένα πρωτοποριακό κέντρο παγκοσμίως για τη μελέτη των εισπνεόμενων αντιβιοτικών στην πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα. Κατ' αυτόν τον τρόπο, έθεσε τις βάσεις της παρούσας ερευνητικής μελέτης διασφαλίζοντας την αξιοπιστία της.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω επίσης, τους κ.κ. Αχιλλέα Γκίκα, Καθηγητού Παθολογίας και Δημήτριο Γεωργόπουλο, Καθηγητού Εντατικής Ιατρικής και Διευθυντού Μονάδας Εντατικής Θεραπείας για τις πολύτιμες υποδείξεις τους ως μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής στην πραγματοποίηση της διδακτορικής διατριβής. Οι ερευνητικές βάσεις που έχουν θέσει με την επιστημονική τους ενασχόληση με το συγκεκριμένο επιστημονικό πεδίο βοήθησαν σημαντικά στη διαμόρφωση της παρούσας μελέτης.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της επταμελούς επιτροπής κ. Εμμανουήλ Γαλανάκη Καθηγητή Παιδιατρικής, κ. Ηλία Κουρούμαλη Ομ. Καθηγητή Γαστρεντερολογίας, κ. Διαμαντή Κοφτερίδη Αν. Καθηγητή Παθολογίας και κ. Γεώργιο Μπριασούλη Καθηγητή Εντατικής Θεραπείας Παίδων που ευγενικά

εδέχθησαν να συμμετέχουν στην αξιολόγηση της παρουσίασης της διδακτορικής μου διατριβής.

Θερμές ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω στο Λοιμωξιολόγο κ. Δρόσο Καραγεωργόπουλο που με καθοδήγησε, με την αξιοπιστία και εγκυρότητα των επιστημονικών του γνώσεων, στην ορθή και ολοκληρωμένη προσέγγιση του ερευνητικού αντικειμένου.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον αείμνηστο δάσκαλο πατέρα μου για τις ηθικές αρχές που πρέσβευε και τη διδαχή της αγάπης για τη γνώση, τη μητέρα και τις αδερφές μου για την αμέριστη συναισθηματική και υλική συμπαράσταση όλα τα χρόνια της πορείας μου ως άνθρωπος και ιατρός και εν κατακλείδι, το σύζυγο μου Δρόσο και το γιο μου Ευάγγελο που αποτελούν πλέον την κινητήριου δύναμη της εξέλιξης μου.

# ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	<b>21</b>
<b>1. ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ</b> .....	<b>21</b>
1.1. Σημασία των νοσοκομειακών λοιμώξεων .....	22
1.2. Λοιμώξεις στη μονάδα εντατικής θεραπείας.....	23
<b>2. ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΗΡΑ</b> .....	<b>23</b>
2.1. Ορισμοί .....	23
2.2. Επιδημιολογία πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα .....	24
2.3. Το κύκλωμα του αναπνευστήρα .....	25
2.4. Παθογένεση πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα .....	25
2.5. Παράγοντες κινδύνου .....	27
2.6. Διάγνωση πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα .....	27
2.6.1. Κλινική διάγνωση .....	27
2.6.2. Μικροβιολογική διάγνωση.....	28
2.6.3. Διαγνωστικά σκορ πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα .....	29
2.6.4. Τραχειοβρογχίτιδα που σχετίζεται με αναπνευστήρα .....	29
2.7. Μικροβιολογία πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα .....	29
2.7.1. Διεθνή δεδομένα μικροβιολογίας .....	30
2.7.2. Ελληνικά δεδομένα μικροβιολογίας .....	30
2.7.3. Ορισμοί πολυανθεκτικών μικροβίων.....	31
2.7.4. Επιδημιολογία της αντοχής στις καρβαπενέμες στην Ελλάδα.....	31
2.7.4.1. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	32
2.7.4.2. <i>Acinetobacter baumannii</i> .....	32
2.7.4.3. <i>Klebsiella pneumoniae</i> .....	33
2.7.5. Παγκόσμια επιδημιολογία της αντοχής .....	33
2.8. Πρόγνωση πνευμονίας του αναπνευστήρα.....	33
2.8.1. Αποδοτέα θνητότητα .....	34
2.8.2. Ελληνικά δεδομένα θνητότητας .....	36
2.9. Οικονομική σημασία .....	37
2.10. Πρόληψη πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα .....	38
2.10.1. Δέσμη μέτρων .....	38
2.10.2. Προβιοτικά.....	39
2.11. Θεραπεία.....	39
2.11.1. Εμπειρική θεραπεία .....	39
2.11.2. Διάρκεια θεραπείας .....	40
2.11.3. Αντιβιοτικά για ανθεκτικά στις καρβαπενέμες Gram(-) μικρόβια.....	40
2.11.3.1. Κολιστίνη .....	41
2.11.3.2. Τιγκεκυκλίνη .....	42
2.11.3.3. Αμινογλυκοσίδες.....	43
2.11.3.4. Φωσφομυκίνη.....	43
2.11.3.5. β-Λακταμικά αντιβιοτικά .....	43
2.11.3.6. Χρήση καρβαπενεμών .....	44
<b>3. ΚΟΛΙΣΤΙΝΗ</b> .....	<b>44</b>
3.1. Ιστορική αναδρομή .....	46
3.2. Αντιμικροβιακό φάσμα.....	47
3.3. Μηχανισμοί δράσης.....	47
3.4. Φαρμακοκινητική .....	47
3.4.1. Διείσδυση στον πνευμονικό ιστό.....	49
3.5. Φαρμακοδυναμική .....	50
3.6. Ανοσοτροποποιητική δράση.....	51
3.7. Δοσολογία .....	51
3.8. Κολιστίνη για την πνευμονία του αναπνευστήρα.....	52
3.8.1. <i>In vivo</i> .....	52
3.8.2. Κλινικά δεδομένα .....	53
3.9. Μονοθεραπεία έναντι συνδυαστικής θεραπείας.....	53
3.10. Ανεπιθύμητες ενέργειες κολιστίνης .....	54

3.11.	Εισπνεόμενη κολιστίνη .....	56
3.11.1.	Φαρμακοκινητική.....	56
3.11.2.	Ανεπιθύμητες ενέργειες.....	59
<b>4.</b>	<b>ΓΕΝΙΚΑ ΓΙΑ ΤΑ ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ.....</b>	<b>59</b>
4.1.	Κυστική ίνωση.....	60
4.2.	Πνευμονία .....	60
4.2.1.	Τα εισπνεόμενα αντιβιοτικά ως μονοθεραπεία της πνευμονίας του αναπνευστήρα .....	62
	<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....</b>	<b>63</b>
<b>5.</b>	<b>ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ .....</b>	<b>63</b>
<b>6.</b>	<b>ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ .....</b>	<b>63</b>
6.1.	Πληθυσμός της μελέτης.....	63
6.2.	Αντιμικροβιακή θεραπεία .....	63
6.3.	Τρόπος χορήγησης κολιστίνης .....	64
6.4.	Κριτήρια ένταξης των ασθενών στη μελέτη.....	64
6.5.	Μικροβιολογικές μέθοδοι .....	65
6.6.	Συλλογή δεδομένων .....	65
6.7.	Ορισμοί .....	66
6.8.	Έκβαση ασθενών .....	67
6.9.	Στατιστική ανάλυση .....	67
<b>7.</b>	<b>ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....</b>	<b>68</b>
7.1.	Χαρακτηριστικά ασθενών .....	68
7.2.	Διαφορές μεταξύ συγκρινόμενων ομάδων .....	69
7.3.	Κλινική έκβαση πνευμονίας σχετιζόμενη με αναπνευστήρα .....	69
7.4.	Επιβίωση.....	70
7.5.	Πίνακες.....	71
<b>8.</b>	<b>ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....</b>	<b>77</b>
8.1.	Κύρια ευρήματα.....	77
8.2.	Ευρήματα από συναφείς μελέτες.....	77
8.2.1.	<i>In vivo</i> .....	77
8.2.2.	Κλινικές μελέτες.....	78
8.2.2.1.	Εισπνεόμενη κολιστίνη σε συνδυασμό με ενδοφλέβια κολιστίνη.....	78
8.2.2.2.	Εισπνεόμενη κολιστίνη σε συνδυασμό με άλλα αντιβιοτικά.....	80
8.2.2.3.	Εισπνεόμενη κολιστίνη ως μονοθεραπεία.....	81
8.2.2.4.	Εισπνεόμενη έναντι ενδοφλέβιας κολιστίνης.....	82
8.2.2.5.	Συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις.....	83
8.2.2.6.	Τραχειοβρογχίτιδα.....	85
8.2.2.7.	Πρόληψη ανάπτυξης πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα .....	86
8.2.2.8.	Άλλα εισπνεόμενα αντιβιοτικά.....	86
8.3.	Πιθανές αιτίες διαφορών μεταξύ των σχετικών μελετών .....	89
8.3.1.	Διαφορές σκευασμάτων κολιστίνης .....	90
8.3.2.	Δοσολογία εισπνεόμενης κολιστίνης.....	91
8.4.	Περιορισμοί μελετών παρατήρησης.....	92
8.5.	Προβλήματα διάγνωσης πνευμονίας του αναπνευστήρα .....	93
8.5.1.	Τραχειοβρογχίτιδα.....	93
8.6.	Αξιολόγηση αποτελεσματικότητας θεραπείας .....	94
8.6.1.	Αποδοτέα θνητότητα .....	94
8.6.2.	Κλινική ίαση έναντι θνητότητας .....	95
8.7.	Τρόπος χορήγησης εισπνεόμενων αντιβιοτικών .....	95
8.7.1.	Είδος νεφελοποιητή .....	96
8.7.2.	Θέση νεφελοποιητή στο κύκλωμα του αναπνευστήρα .....	100
8.7.3.	Ρυθμίσεις νεφελοποιητή.....	101
8.7.4.	Διείσδυση εισπνεόμενων αντιβιοτικών σε περιοχές πύκνωσης.....	102
8.7.5.	Παγίδευση κολιστίνης στα πτύελα .....	103
8.7.6.	Υγρό που επαλείφει τις κυψελίδες για εκτίμηση επιπέδων φαρμάκων.....	104
8.8.	Δοσολογία εισπνεόμενης κολιστίνης.....	105
8.9.	Κίνδυνοι από εισπνεόμενη κολιστίνη .....	106

8.9.1.	Συστηματική απορρόφηση.....	106
8.9.2.	Νεφροτοξικότητα.....	107
8.9.3.	Ανάπτυξη ανοχής.....	109
8.9.4.	Διαφυγή κολιστίνης στο περιβάλλον.....	110
8.9.5.	Συχνό άνοιγμα του κυκλώματος του αναπνευστήρα.....	111
8.9.6.	Χρόνος παρασκευής του διαλύματος.....	111
8.9.7.	Κρυστάλλωση στο κύκλωμα του αναπνευστήρα.....	112
8.9.8.	Βρογχόσπασμος.....	113
8.9.8.1.	Χρήση β2-διεγερτών.....	113
8.9.9.	Σπάνιες αντιδράσεις.....	114
8.9.10.	Υποξαιμία.....	114
8.9.11.	Εναλλακτικοί τρόποι χορήγησης.....	114
8.10.	Κίνδυνοι από κατάχρηση κολιστίνης.....	115
8.10.1.	Ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών.....	115
8.10.1.1.	Μηχανισμοί ανοχής στην κολιστίνη.....	116
8.10.1.2.	Πανανθεκτικά βακτήρια.....	117
8.10.2.	Μικρόβια με ενδογενή ανοχή.....	117
8.11.	Χορήγηση μόνο εισπνεόμενης κολιστίνης.....	118
8.11.1.	Τραχειοβρογχίτιδα σχετιζόμενη με αναπνευστήρα.....	118
8.12.	Εισαγωγή νεότερων αντιβιοτικών στη θεραπευτική.....	119
8.12.1.	Τιγκεκυκλίνη.....	119
8.13.	Περιορισμοί της μελέτης.....	119
9.	<b>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....</b>	<b>120</b>
10.	<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....</b>	<b>122</b>
11.	<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....</b>	<b>151</b>
12.	<b>ENGLISH TITLE / ABSTRACT.....</b>	<b>154</b>
	<b>ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ.....</b>	<b>157</b>



# ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## 1. ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Οι νοσοκομειακές λοιμώξεις αποτελούν μία από τις επιπλοκές της παροχής περίθαλψης σε ένα νοσηλευτικό ίδρυμα και γίνονται αντιληπτές ως ένα ολοένα και πιο σημαντικό, σε συνδυασμό με τη σχετιζόμενη αντιμικροβιακή αντοχή, πρόβλημα δημόσιας υγείας. Ως νοσοκομειακές ορίζονται γενικά οι λοιμώξεις που εκδηλώνονται έπειτα από τουλάχιστον 48 ώρες μετά την εισαγωγή ενός ασθενούς στο νοσοκομείο και που δεν επωάζονταν κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο (1). Οι νοσοκομειακές λοιμώξεις περιλαμβάνουν και όσες εκδηλώνονται έως και τρεις μέρες μετά την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο ή 30 μέρες μετά από χειρουργική επέμβαση.

Με βάση μια μελέτη σημειακού επιπολασμού σε 183 νοσοκομεία στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής κατά το έτος 2011, 4,0% των νοσηλευόμενων ασθενών παρουσίαζαν τουλάχιστον ένα είδος νοσοκομειακής λοίμωξης (2). Εκτιμήθηκε ότι στη χώρα αυτή 648.000 άτομα παρουσιάζουν κάθε χρόνο κάποια νοσοκομειακή λοίμωξη. Οι συχνότερες κατηγορίες νοσοκομειακής λοίμωξης, ήταν η πνευμονία (21,8%), η λοίμωξη του χειρουργικού πεδίου (21,8%) και οι λοιμώξεις του γαστρεντερικού συστήματος (με κυριότερο αίτιο το *Clostridium difficile*). Οι λοιμώξεις που σχετίζονται με ξένα σώματα ή συσκευές, αποτελούσαν το 25,6% των νοσοκομειακών λοιμώξεων.

Στην Ευρωπαϊκή Ένωση υπολογίζεται ότι 4 εκατομμύρια ασθενείς αναπτύσσουν κάθε έτος μια λοίμωξη που σχετίζεται με τις υπηρεσίες υγείας, από τους οποίους 37.000 πεθαίνουν ως άμεσο επακόλουθο αυτών των λοιμώξεων. Το 2011-2012, πραγματοποιήθηκε μια πανευρωπαϊκή πολυκεντρική μελέτη σημειακού επιπολασμού των νοσοκομειακών λοιμώξεων. Η μελέτη αυτή συμπεριέλαβε περισσότερα από 1.000 νοσοκομεία αντιμετώπισης οξέων περιστατικών σε 30 ευρωπαϊκές χώρες (3). Η μελέτη έδειξε ότι σε μια δεδομένη χρονική στιγμή το 5,7% των νοσηλευόμενων ασθενών παρουσιάζει τουλάχιστον μια νοσοκομειακή λοίμωξη. Οι συχνότερες κατηγορίες νοσοκομειακών λοιμώξεων ήταν οι λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού (23,5%), οι λοιμώξεις του χειρουργικού πεδίου (19,6%), οι λοιμώξεις του ουροποιητικού (19,0%), οι λοιμώξεις της αιματικής ροής (10,7%) και οι λοιμώξεις του γαστρεντερικού (7,7%). Ειδικά για τους ασθενείς που νοσηλεύονταν σε μονάδες εντατικής θεραπείας, το 19,5% παρουσίαζε νοσοκομειακή λοίμωξη, με συχνότερες τις λοιμώξεις του αναπνευστικού και της αιματικής ροής. Σύμφωνα με μία προγενέστερη πανευρωπαϊκή μελέτη επιτήρησης, η πνευμονία αποτελούσε το 39,7% μεταξύ 21.896 επεισοδίων λοίμωξης που

αναπτύχθηκαν μετά από τουλάχιστον δύο ημέρες νοσηλείας σε μονάδες εντατικής θεραπείας (4).

Στην Ελλάδα, η πανευρωπαϊκή μελέτη σημειακού επιπολασμού των νοσοκομειακών λοιμώξεων πραγματοποιήθηκε σε 37 νοσοκομεία (20% του συνόλου των νοσοκομείων της χώρας) περιλαμβάνοντας 8.247 ασθενείς. Με βάση τα δεδομένα αυτά, η Ελλάδα παρουσίαζε υψηλότερο από τον μέσο όρο επιπολασμό νοσοκομειακών λοιμώξεων (9,0% των ασθενών). Ειδικότερα για τους νοσηλευόμενους σε μονάδες εντατικής θεραπείας, το 31,0% παρουσίαζαν νοσοκομειακή λοίμωξη. Τα δέκα πιο συχνά μικροβιακά αίτια νοσοκομειακών λοιμώξεων στην χώρα μας, ήταν τα *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Enterococcus* spp., *Escherichia coli*, κοαγκουλάση-αρνητικοί σταφυλόκοκκοι, *Proteus* spp., *Candida* spp., *Enterobacter* spp., και *Staphylococcus aureus*.

Επίσης, με βάση τα δεδομένα της παραπάνω πανευρωπαϊκής μελέτης, στη χώρα μας παρατηρείται συγκριτικά υψηλή κατανάλωση αντιβιοτικών για τους νοσηλευόμενους ασθενείς. Ειδικότερα, το 54,7% των νοσηλευόμενων ελάμβανε θεραπεία με αντιβιοτικά, ενώ ο αντίστοιχος πανευρωπαϊκός μέσος όρος ήταν 32,7%. Οι κατηγορίες των αντιβιοτικών που χρησιμοποιούνται συχνότερα στην Ελλάδα σε σχέση με τις άλλες ευρωπαϊκές χώρες, ήταν οι φθοριοκινολόνες, οι καρβαπενέμες, τα γλυκοπεπτιδία και οι πολυμυξίνες, που θεωρούνται προωθημένα αντιβιοτικά για πολυανθεκτικά μικρόβια.

### **1.1. Σημασία των νοσοκομειακών λοιμώξεων**

Οι νοσοκομειακές λοιμώξεις δεν μπορούν πλέον να θεωρηθούν αναγκαίο επακόλουθο της νοσηλείας. Προέρχονται είτε από μικρόβια της ενδογενούς χλωρίδας του ασθενούς είτε από μικρόβια που μεταφέρονται από το νοσοκομειακό περιβάλλον. Οι νοσοκομειακές λοιμώξεις θεωρούνται επιπλοκή της νοσηλείας με συνέπεια αύξηση της θνητότητας και της νοσηρότητας των ασθενών, που αντανακλάται σε αυξημένη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο (5). Πέρα από το κλινικό τους αντίκτυπο, οι νοσοκομειακές λοιμώξεις σχετίζονται και με αυξημένο κόστος παροχής υπηρεσιών υγείας (6).

Οι νοσοκομειακές λοιμώξεις συχνά οφείλονται σε πολυανθεκτικά στελέχη μικροβίων, η αντιμετώπιση των οποίων είναι γενικά δυσκολότερη έναντι των λοιμώξεων από ευαίσθητα στελέχη. Με τη μείωση της αποτελεσματικότητας των αντιβιοτικών και τη διασπορά των πολυανθεκτικών νοσοκομειακών μικροβίων, απειλούνται πολλές από τις κατακτήσεις της σύγχρονης ιατρικής, όπως οι μεταμοσχεύσεις συμπαγών οργάνων και αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, η χημειοθεραπεία έναντι των νεοπλασιών, η διενέργεια σύνθετων χειρουργικών επεμβάσεων, η τοποθέτηση εμφυτεύσιμων υλικών και η υποστήριξη στις μονάδες εντατικής θεραπείας (7).



## 1.2. Λοιμώξεις στη μονάδα εντατικής θεραπείας

Η παγκόσμια επιδημιολογία των λοιμώξεων σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε μονάδα εντατικής θεραπείας, καταγράφηκε με ακρίβεια από μια μελέτη σημειακού επιπολασμού που συμπεριέλαβε 1.265 τέτοιες μονάδες, σε 75 χώρες, στις 8 Μαΐου 2007 (EPIC II) (5). Μεταξύ 13.796 νοσηλευόμενων σε μονάδα εντατικής θεραπείας, το 51% θεωρήθηκε ότι έπασχε από λοίμωξη. Οι λοιμώξεις ήταν μικροβιολογικά τεκμηριωμένες στο 70% των περιπτώσεων. Από τους ασθενείς με μικροβιολογικά τεκμηριωμένη λοίμωξη, το 64% είχαν λοίμωξη από Gram-αρνητικά βακτήρια, το 47% από Gram-θετικά και το 19% από μύκητες. Το μεγαλύτερο ποσοστό των λοιμώξεων (64%) είχε προέλευση από το αναπνευστικό σύστημα. Το 71% του συνόλου των ασθενών ελάμβανε θεραπεία με αντιβιοτικά.

Από μια ανασκόπηση των σχετικών δεδομένων επιτήρησης σε διάφορες χώρες και συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας το έτος 2010, φαίνεται ότι τα πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά βακτήρια, όπως το *A. baumannii* και η *P. aeruginosa*, αυξάνονται ως αίτια των λοιμώξεων που εμφανίζονται στις μονάδες εντατικής θεραπείας (8). Αντιθέτως, οι λοιμώξεις από ανθεκτικό *S. aureus* είχαν μειούμενη συχνότητα. Οι μεταβολές αυτές στη μικροβιολογική επιδημιολογία των λοιμώξεων στις μονάδες εντατικής θεραπείας μπορεί να οφείλονται στην εφαρμογή συγκεκριμένων μέτρων πρόληψης, αλλά και στην επίδραση της χρήσης ορισμένων αντιμικροβιακών φαρμάκων.

## 2. ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΗΡΑ

### 2.1. Ορισμοί

Η πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα αποτελεί υποκατηγορία της νοσοκομειακής πνευμονίας. Με βάση τις κοινές κατευθυντήριες οδηγίες που εξέδωσαν η American Thoracic Society και η Infectious Diseases Society of American το 2005, η νοσοκομειακή πνευμονία ορίζεται ως αυτή που αναπτύσσεται τουλάχιστον μετά από 48 h από την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο και που δεν επωζόταν κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο (9). Αντιστοίχως, η πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα ορίζεται ως η πνευμονία που εμφανίζεται τουλάχιστον 48-72 h μετά την ενδοτραχειακή διασωλήνωση για μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Αφορά κατά κανόνα ασθενείς που είναι βαρέως πάσχοντες και νοσηλεύονται σε μονάδα εντατικής θεραπείας.

Μια συναφής υποκατηγορία πνευμονίας είναι η πνευμονία που σχετίζεται με την παροχή υπηρεσιών υγείας, η οποία αφορά ασθενείς που είχαν νοσηλεία σε νοσοκομείο για τουλάχιστον δύο μέρες κατά τις προηγούμενες 90 ημέρες, ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αιμοκάθαρση, ενδοφλέβια θεραπεία, χημειοθεραπεία, ή περιποίηση τραυμάτων κατά τις προηγούμενες 30 ημέρες, καθώς και σε ασθενείς

που διαμένουν σε ιδρύματα χρόνιας φροντίδας (9). Η πνευμονία που σχετίζεται με την παροχή υπηρεσιών υγείας θεωρείται ότι έχει αντίστοιχη μικροβιολογία με τη νοσοκομειακή πνευμονία. Παραταύτα, νεότερες μελέτες δείχνουν ότι σε ορισμένους ασθενείς τα μικροβιακά αίτια μοιάζουν περισσότερο με εκείνα της πνευμονίας της κοινότητας (10).

Το αμερικάνικο Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων θέσπισε το 2013 νέους ορισμούς για την επιτήρηση της πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα (11). Εισήχθηκε η ορολογία «γεγονότα που σχετίζονται με αναπνευστήρα». Τα «γεγονότα» περιλαμβάνουν την «κατάσταση που σχετίζεται με αναπνευστήρα», η οποία ορίζεται ως μια περίοδος παρατεταμένης επιδείνωσης της αναπνευστικής λειτουργίας (που χρήζει αύξησης στην θετική τελοεκπνευστική πίεση του αναπνευστήρα ή στο μίγμα του εισπνεόμενου οξυγόνου). Η πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα είναι μια υποκατηγορία της παραπάνω «κατάστασης», που ορίζεται επιπλέον από παθολογική θερμοκρασία ή παθολογικό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων, ανάγκη έναρξης θεραπείας με νέο αντιβιοτικό καθώς και εργαστηριακή ή μικροβιολογική τεκμηρίωση λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού.

## **2.2. Επιδημιολογία πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα**

Υπολογίζεται ότι 8-28% των ασθενών που διασωληνώνονται θα αναπτύξουν πνευμονία. Σύμφωνα με τα δεδομένα επιτήρησης του Ευρωπαϊκού Κέντρου Πρόληψης νοσημάτων από 385 μονάδες εντατικής θεραπείας σε εννέα χώρες το έτος 2007, η επίπτωση της πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα ήταν 13,6 επεισόδια ανά 1.000 ημέρες διασωλήνωσης (4). Το 91,3% των περιπτώσεων πνευμονίας μετά από τουλάχιστον δύο ημέρες νοσηλείας στη μονάδα εντατικής θεραπείας σχετιζόταν με διασωλήνωση της τραχείας. Υπολογίζεται ότι η ετήσια επίπτωση της πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα στην Ευρώπη είναι κατά μέσο όρο 215.000 περιπτώσεις (3).

Στην Ελλάδα, σύμφωνα με τα δεδομένα της πανευρωπαϊκής μελέτης σημειακού επιπολασμού των νοσοκομειακών λοιμώξεων του 2011-2012, οι λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού αποτελούσαν το 32% των λοιμώξεων που δηλώθηκαν από τους γιατρούς των μονάδων εντατικής θεραπείας (3).

Σύμφωνα με μια μελέτη επιτήρησης λοιμώξεων που σχετίζονται με συσκευές σε 3 μονάδες εντατικής θεραπείας πανεπιστημιακών νοσοκομείων της Αθήνας κατά την περίοδο 2009-2010, η πνευμονία του αναπνευστήρα ήταν η συχνότερη λοίμωξη (ποσοστό 56,1% μεταξύ 205 ασθενών), ακολουθούμενη από τη βακτηριαμία που σχετίζεται με κεντρική γραμμή (32,2%) και την ουρολοίμωξη που σχετίζεται με καθετήρα (11,7%) (12). Η επίπτωση της πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα ήταν 20,0 περιπτώσεις ανά 1.000 ημέρες στον αναπνευστήρα (95% CI, 16,3-23,7). Σε μια προγενέστερη ελληνική μελέτη που έγινε σε 8 μονάδες

εντατικής θεραπείας σε όλη τη χώρα, η επίπτωση της πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα ήταν 12,5 περιπτώσεις ανά 1.000 ημέρες στον αναπνευστήρα (13). Συγκριτικά, το αντίστοιχο αποτέλεσμα σε μια παρόμοια μελέτη στις Η.Π.Α. ήταν 4 περιπτώσεις (14).

### **2.3. Το κύκλωμα του αναπνευστήρα**

Το κύκλωμα του αναπνευστήρα αποτελείται από οτιδήποτε συνδέει τον ασθενή με τον αναπνευστήρα, δηλαδή τις σωληνώσεις και τις συνδεόμενες σε αυτό συσκευές. Οι κύριες συσκευές που συνδέονται στο κύκλωμα του αναπνευστήρα είναι οι ανταλλάκτες υγρασίας και θερμότητας, οι υγροποιητές, οι νεφελοποιητές, και τα συστήματα αναρρόφησης.

### **2.4. Παθογένεση πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα**

Η κύρια οδός διά της οποίας παθογόνοι μικροοργανισμοί μπορούν να φτάσουν στους πνεύμονες και να προκαλέσουν λοίμωξη είναι η μικροεισρόφηση εκκρίσεων του ασθενούς που προέρχονται κυρίως από το ανώτερο αναπνευστικό και δευτερευόντως από τον γαστρεντερικό σωλήνα (15,16). Μολονότι οι ενδοτραχειακοί σωλήνες λειτουργούν ως ένα βαθμό προστατευτικά για τους κατώτερους αεραγωγούς, εντούτοις δεν μπορούν να αποτρέψουν εντελώς την δίοδο δυνητικά μολυσμένων εκκρίσεων που συσσωρεύονται άνωθεν του αεροθαλάμου, ακόμα όταν υπάρχει σύστημα υπογλωττιδικής αναρρόφησης (17). Από την άλλη μεριά, η παρουσία του φουσκωμένου αεροθαλάμου αποτελεί έναν φραγμό προς τη φυσιολογική κάθαρση του τραχειοβρογχικού δέντρου από μικρόβια που γίνεται διά της λειτουργίας του βλεννοκροσσώτου επιθηλίου (18). Επιπλέον, ο ενδοτραχειακός σωλήνας μπορεί να τραυματίσει το αναπνευστικό δένδρο, περαιτέρω επιβαρύνοντας τους φυσικούς αμυντικούς μηχανισμούς.

Οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς στην μονάδα εντατικής θεραπείας μπορούν να αποικιστούν με βακτήρια της ενδογενούς χλωρίδας τους ή ανθεκτικών βακτηρίων του περιβάλλοντος μέσα σε 48 ώρες. Φορείς μεταφοράς των βακτηρίων του περιβάλλοντος προς τον ασθενή μπορεί να είναι και τα χέρια του προσωπικού. Η χορήγηση φαρμάκων που αυξάνουν το γαστρικό pH για την αποφυγή ανάπτυξης πεπτικών ελκών από στρες διευκολύνει τον αποικισμό του γαστρεντερικού με παθογόνα βακτήρια, τα οποία εν συνεχεία μπορεί να γίνουν αίτια λοιμώξεως (19).

Η τραχειοβρογχίτιδα μπορεί να είναι ένα ενδιάμεσο στάδιο λοίμωξης στην παθογένεση της πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα, καθώς περίπου 30% των περιπτώσεων τραχειοβρογχίτιδας μπορεί να εξελιχθούν σε πνευμονία, ιδίως αν οι ασθενείς δεν λάβουν κατάλληλη αντιμικροβιακή αγωγή (20). Συχνότερα πάντως η πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα εμφανίζεται χωρίς να έχει προηγηθεί τραχειοβρογχίτιδα.

Η διάνοιξη του κυκλώματος του αναπνευστήρα για λόγους όπως η αναρρόφηση των τραχειοβρογχικών εκκρίσεων, η χορήγηση φαρμάκων, η αντικατάσταση αναλώσιμων τμημάτων του κυκλώματος και η εφύγραση, μπορεί να επιτρέψει τον αποικισμό του κατώτερου αναπνευστικού με δυνητικά παθογόνα μικρόβια. Το υγρό των συσκευών εφύγρασης του κυκλώματος του αναπνευστήρα, στις περιπτώσεις που χρησιμοποιούνται θερμαινόμενοι υγραποιητές, μπορεί σχετικά εύκολα να αποικιστεί από βακτήρια. Ιατρικές συσκευές ή υλικά που εισέρχονται στο κύκλωμα του αναπνευστήρα ή το κατώτερο αναπνευστικό (όπως τα βρογχοσκόπια ή οι καθετήρες αναρρόφησης τραχειοβρογχικών εκκρίσεων) μπορούν ενίοτε να επιμολυνθούν και να μεταφέρουν νοσοκομειακά μικρόβια.

Παρά το γεγονός ότι το κύκλωμα του αναπνευστήρα μπορεί συχνά να βρεθεί επιμολυσμένο σε ασθενείς που βρίσκονται υπό μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, δεν θεωρείται ότι η επιμόλυνση του κυκλώματος αποτελεί την κύρια οδό ανάπτυξης πνευμονίας. Αυτό τεκμαίρεται από μελέτες που δεν έδειξαν διαφορά στην επίπτωση της πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα με διαφορετικές στρατηγικές χειρισμού του κυκλώματος του αναπνευστήρα. Για παράδειγμα, δεν έχει φανεί διαφορά με τη συχνότερη έναντι αραιότερης αλλαγής του κυκλώματος του αναπνευστήρα (21,22), με τη χρήση συστημάτων παθητικής έναντι ενεργητικής εφύγρασης (23), με τη χρήση μη θερμαινόμενου έναντι θερμαινόμενου κυκλώματος αναπνευστήρα (24) ή με τη χρήση συστημάτων κλειστής έναντι ανοικτής αναρρόφησης των τραχειοβρογχικών εκκρίσεων (25). Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι τα βακτήρια που αποικίζουν τις σωληνώσεις του αναπνευστήρα έχουν κατά κύριο λόγο ενδογενή προέλευση (26). Πιστεύεται λοιπόν ότι συνηθέστερα ο ασθενής αποικίζει το κύκλωμα του αναπνευστήρα παρά το αντίστροφο. Άλλες οδοί εισόδου μικροοργανισμών στους πνεύμονες είναι η αιματογενής διασπορά και η εισπνοή μολυσμένων αερολυμάτων.

Τα βακτήρια μπορούν να αναπτύξουν βιομεμβράνες αρκετά γρήγορα μετά την επαφή τους με ξένα υλικά όπως αυτό του ενδοτραχειακού σωλήνα ή του τραχειοσωλήνα (27,28). Οι βιομεμβράνες αυτές είναι δυνητικά εστία μικροβίων που μπορούν να αποκολλώνται και να μεταδίδονται στο κατώτερο αναπνευστικό, ιδίως μετά από χειρισμούς όπως η αναρρόφηση των τραχειοβρογχικών εκκρίσεων και η ινοσκοπική βρογχοσκόπηση. Η συστηματική αντιμικροβιακή αγωγή που αποσκοπεί στη θεραπεία της πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα δεν θεωρείται ικανή να εκριζώσει τις βιομεμβράνες που τυχόν έχουν σχηματιστεί στην επιφάνεια των ενδοτραχειακών σωλήνων. Οι υπο-ανασταλτικές συγκεντρώσεις αντιβιοτικών που μπορεί να παρατηρηθούν στο βρογχικό δέντρο μετά τη συστηματική χορήγηση τους μπορεί μάλιστα να προάγουν την ανάπτυξη βιομεμβρανών (29). Έτσι, οι βιομεμβράνες μικροβίων που αναπτύσσονται στην επιφάνεια του ενδοτραχειακού σωλήνα μπορεί να είναι εστίες υποτροπών της πνευμονίας. Δεν έχει μελετηθεί

επαρκώς αν τα εισπνεόμενα αντιβιοτικά, επιτυγχάνοντας υψηλές συγκεντρώσεις, μπορεί να προλάβουν την ανάπτυξη βιομεμβρανών (28).

## **2.5. Παράγοντες κινδύνου**

Η επίπτωση της νοσοκομειακής πνευμονίας σχετίζεται με τη διάρκεια της νοσηλείας, καθώς και με τη διάρκεια της διασωλήνωσης και της μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής (30). Η ενδοτραχειακή διασωλήνωση αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης πνευμονίας κατά περίπου 10 φορές.

Η πιθανότητα ανάπτυξης πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα είναι αθροιστικά μεγαλύτερη όσο μεγαλύτερη είναι και η διάρκεια μηχανικής υποβοήθησης της αναπνοής. Έχει υπολογιστεί ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης πνευμονίας είναι 3% την ημέρα κατά τις πρώτες πέντε ημέρες μηχανικής υποβοήθησης της αναπνοής, 2% την ημέρα για τις ημέρες 5 έως 10 και 1% την ημέρα στη συνέχεια (31). Σε μία ευρωπαϊκή πολυκεντρική αναφορά επιτήρησης, ο διάμεσος χρόνος ανάπτυξης πνευμονίας από την είσοδο στη μονάδα εντατικής θεραπείας ήταν 10 ημέρες (4). Σε μια πολυκεντρική διεθνή μελέτη από 114 μονάδες εντατικής θεραπείας στην Ευρώπη και τη Λατινική Αμερική, η μέση διάρκεια μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής ως την ανάπτυξη πνευμονίας ήταν 8,7 ημέρες (20).

Πέρα από τη διάρκεια νοσηλείας, παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα είναι οι υποκείμενες καταστάσεις του ασθενούς (όπως το πρόσφατο τραύμα ή χειρουργική επέμβαση), η μεγάλη ηλικία, το ανδρικό φύλο, η ανοσοκαταστολή, η χρήση φαρμάκων που αυξάνουν το pH του στομάχου, η προηγηθείσα χρήση αντιβιοτικών, το επηρεασμένο επίπεδο συνειδήσεως, η καταστολή και η μυοχάλαση, η χρόνια πνευμονοπάθεια, η επαναδιασωλήνωση, το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας και οι συχνές αλλαγές του κυκλώματος του αναπνευστήρα (32).

## **2.6. Διάγνωση πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα**

### **2.6.1. Κλινική διάγνωση**

Η κλινική διάγνωση της πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα τίθεται όταν ένας ασθενής υπό μηχανική υποβοήθηση της αναπνοής παρουσιάζει νέο ή επιδεινούμενο πνευμονικό διήθημα απεικονιστικά σε συνδυασμό με δύο από τα επόμενα τρία κριτήρια: πυρετός  $>38^{\circ}\text{C}$ , λευκοκυττάρωση ή λευκοπενία, πυώδεις εκκρίσεις κατώτερου αναπνευστικού (9). Σε τέτοια περίπτωση προτείνεται η εμπειρική έναρξη αντιμικροβιακής θεραπείας. Όταν τα παραπάνω κριτήρια ελέγχθηκαν με κριτήριο αναφοράς την ιστολογική και μικροβιολογική εξέταση μετά θάνατο σε σειρά 25 περιπτώσεων, η ευαισθησία και ειδικότητά τους ήταν 69% και 75%, αντίστοιχα (33). Χαμηλότερος ουδός κλινικής υποψίας πνευμονίας σχετιζόμενης με αναπνευστήρα προτείνεται να τίθεται σε περιπτώσεις συνδρόμου

οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκων, αιμοδυναμικής κατέρριψης ή σημαντικής επιδείνωσης της οξυγόνωσης.

### **2.6.2. Μικροβιολογική διάγνωση**

Η κλινική διάγνωση μπορεί να επιβεβαιωθεί μετά από κατάλληλη μικροβιολογική διερεύνηση. Η μικροβιολογική διάγνωση βασίζεται στην εξέταση υλικού από το κατώτερο αναπνευστικό για μικροσκόπηση, καλλιέργεια και έλεγχο ευαισθησίας. Είναι αμφιλεγόμενο στην βιβλιογραφία αν η λήψη μικροβιολογικών δειγμάτων κατωτέρου αναπνευστικού με επεμβατικό τρόπο βελτιώνει την έκβαση των ασθενών (34,35). Έτσι, στα περισσότερα ευρωπαϊκά κέντρα χρησιμοποιούνται μη επεμβατικές τεχνικές, που περιλαμβάνουν την εξέταση εκκρίσεων του τραχειοβρογχικού δέντρου που λαμβάνονται με αναρρόφηση ή με έκπλυση διαμέσου του ενδοτραχειακού σωλήνα (ή της τραχειοστομίας) (36). Οι επεμβατικές τεχνικές περιλαμβάνουν τη λήψη βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος ή υλικού με προστατευμένη βούρτσα διά βρογχοσκόπησης. Επίσης, βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα μπορεί να ληφθεί χωρίς βρογχοσκόπηση, διαμέσου ειδικού καθετήρα με εσωτερικό μικρότερο καθετήρα, ο οποίος ενσφηνώνεται στον πνεύμονα που έχουμε επιλέξει ανάλογα με την εστία της λοίμωξης (37).

Οι καλλιέργειες μπορεί να είναι ποσοτικές ή ημιποσοτικές. Με βάση σχετικές τυχαιοποιημένες μελέτες οι ποσοτικές καλλιέργειες που λαμβάνονται με επεμβατικό τρόπο δεν φαίνεται να υπερτερούν έναντι των μη ποσοτικών καλλιεργειών που λαμβάνονται με μη επεμβατικό τρόπο όσον αφορά την θνητότητα των ασθενών στις 28 ημέρες (38,39). Ορισμένες όμως μελέτες έχουν δείξει ότι η χρήση των επεμβατικών μεθόδων με ποσοτικές καλλιέργειες μπορεί να περιορίσει την κατανάλωση των αντιβιοτικών, αν βέβαια η θεραπεία σταματήσει στους ασθενείς που δεν πληρούν τα ποσοτικά κριτήρια για τη θετικοποίηση της καλλιέργειας (38).

Τα κριτήρια για τη θετική καλλιέργεια διαφέρουν ανάλογα με το υλικό. Για τις τραχειοβρογχικές εκκρίσεις απαιτείται ανάπτυξη τουλάχιστον  $10^5$  cfu/ml, για το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα τουλάχιστον  $10^4$  cfu/ml και για την προστατευμένη βούρτσα τουλάχιστον  $10^3$  cfu/ml (9,40). Για τις ημιποσοτικές καλλιέργειες, το κριτήριο θετικοποίησης για την προστατευμένη βούρτσα είναι η ανάπτυξη τουλάχιστον σπάνιων-λίγων αποικιών ή 1-2+ (με μέγιστο 4+), για το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα η ανάπτυξη λίγων-μέτριων αποικιών ή 2-3+ και για τις τραχειοβρογχικές εκκρίσεις η ανάπτυξη μέτριων-άφθονων αποικιών ή 3-4+ (41). Όταν ο ασθενής βρίσκεται ήδη υπό αντιβιοτική αγωγή, μπορεί να επηρεαστεί ο βαθμός ανάπτυξης των παθογόνων μικροοργανισμών στην καλλιέργεια. Επί πρόσφατης έναρξης αντιβιοτικών (εντός 24 ωρών) προτείνεται τα ποσοτικά όρια που αναφέρονται παραπάνω να είναι μικρότερα κατά ένα λογάριθμο (42). Επί χρήσης αντιβιοτικών για περισσότερο από 72 ώρες, η διαγνωστική αξία των επεμβατικών μεθόδων δεν φαίνεται να επηρεάζεται.

Οι καλλιέργειες αίματος είναι αρνητικές στις περισσότερες (75%) των περιπτώσεων πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα (43). Ακόμα κι αν είναι θετικές, η εστία τους μπορεί να είναι άλλη από το κατώτερο αναπνευστικό, όπως για παράδειγμα βακτηριαιμία που σχετίζεται με ενδαγγειακούς καθετήρες ή βακτηριακή αλλόθεση εκ του πεπτικού σωλήνα.

### **2.6.3. Διαγνωστικά σκορ πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα**

Το Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) έχει προταθεί για τη διάγνωση της πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα (37). Συνδυάζει παραμέτρους που αφορούν στην θερμοκρασία του σώματος, τα λευκά αιμοσφαίρια, τις τραχειακές εκκρίσεις, την οξυγόνωση, την ακτινογραφία θώρακος (ύπαρξη διηθήματος και πρόοδος σκιάσεων) καθώς και μικροβιολογικά δεδομένα. Οι διάφορες σχετικές μελέτες δεν έχουν τεκμηριώσει με βεβαιότητα την διαγνωστική αξία του παραπάνω συστήματος. Ίσως η αξία του να είναι καλύτερη για την πρώιμη διακοπή (στις 3 ημέρες) της αντιμικροβιακής θεραπείας σε ασθενείς με χαμηλό σκορ (μικρότερο ή ίσο του έξι) και καλή κλινική πορεία (44).

### **2.6.4. Τραχειοβρογχίτιδα που σχετίζεται με αναπνευστήρα**

Όταν ένας ασθενής υπό ενδοτραχειακή διασωλήνωση ή τραχειοστομία και μηχανική υποστήριξη της αναπνοής αναπτύσσει πυρετό, λευκοκυττάρωση, πυώδεις εκκρίσεις κατωτέρου αναπνευστικού και εμφανίζει θετική καλλιέργεια εκκρίσεων κατωτέρου αναπνευστικού, χωρίς όμως νέο ή προοδευτικό διήθημα στην ακτινογραφία θώρακος, τότε μπορεί να τεθεί η διάγνωση τραχειοβρογχίτιδας που σχετίζεται με αναπνευστήρα (45).

### **2.7. Μικροβιολογία πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα**

Οι περισσότερες περιπτώσεις πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα οφείλονται σε βακτήρια. Σπάνια αίτια είναι οι ιοί και οι μύκητες. Η μικροβιολογία της πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα εξαρτάται από τον χρόνο μηχανικού αερισμού μέχρι την εκδήλωση της λοίμωξης. Οι λοιμώξεις που εκδηλώνονται μέσα σε τέσσερις ημέρες οφείλονται κατά κανόνα σε περισσότερο ευαίσθητα στα αντιβιοτικά μικρόβια και έχουν καλύτερη πρόγνωση (46). Αυτό βέβαια εξαρτάται και από την τοπική επιδημιολογία του κάθε νοσοκομείου (9). Οι μισές περίπου περιπτώσεις πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα εκδηλώνονται μέσα στο διάστημα των τεσσάρων ημερών. Η πνευμονία που εκδηλώνεται μετά από πέντε μέρες μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής συχνά οφείλεται σε πολυανθεκτικά βακτήρια, όπως *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, και methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA).

Σύμφωνα με δεδομένα επιτήρησης του ευρωπαϊκού κέντρου πρόληψης νοσημάτων, το ποσοστό των μη ζυμωτικών Gram-αρνητικών βακτηρίων (*P. aeruginosa*, *A. baumannii* και *S. maltophilia*) είναι διπλάσιο στην πνευμονία

απώτερης έναρξης έναντι της πνευμονίας πρώιμης έναρξης στη μονάδα εντατικής θεραπείας. Το ποσοστό των βακτηρίων που σχετίζονται με πνευμονία της κοινότητας (πνευμονιόκοκκος και *Haemophilus influenzae*) μειώνεται, όπως μειώνεται και το ποσοστό του *S. aureus*. Τουναντίον υπερδιπλασιάζεται το ποσοστό του *MRSA* μεταξύ των στελεχών *S. aureus* (4).

Παρά ταύτα, νεότερες μελέτες τείνουν να αναιρέσουν την άποψη ότι η «πρώιμη» πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα οφείλεται σε βακτήρια που είναι περισσότερο ευαίσθητα στα αντιβιοτικά (2). Ιδιαίτερα σε κέντρα όπου το ποσοστό των πολυανθεκτικών μικροοργανισμών ως αίτια της πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα είναι υψηλό, ακόμα και οι ασθενείς που αναπτύσσουν “πρώιμη” λοίμωξη και δεν έχουν σχετικούς παράγοντες κινδύνου, παρουσιάζουν συχνά λοίμωξη από πολυανθεκτικούς μικροοργανισμούς (ιδιαίτερα όταν η κλινική νόσηση είναι βαρεία) (47).

### **2.7.1. Διεθνή δεδομένα μικροβιολογίας**

Σε μια μελέτη 8.474 περιπτώσεων πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα που αναφέρθηκαν στο αμερικάνικο Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων κατά τα έτη 2009-2010, τα συχνότερα βακτηριακά αίτια ήταν τα στελέχη *S. aureus* (24%), *P. aeruginosa* (17%), είδη *Klebsiella* (10%), είδη *Enterobacter* (9%), *Acinetobacter baumannii* (7%), και *E. coli* (6%) (48).

Η έκθεση του Ευρωπαϊκού Κέντρου Πρόληψης Νοσημάτων για την επιτήρηση των λοιμώξεων που σχετίζονται με υπηρεσίες υγείας κατά το έτος 2007, συμπεριέλαβε δεδομένα 55.988 διαφορετικών ασθενών από 754 νοσοκομεία (με 888 μονάδες εντατικής θεραπείας άνω των 20 κλινών), από 13 χώρες (4). Κατά την περίοδο 2004-2007, μεταξύ 31.802 στελεχών μικροβίων που απομονώθηκαν από ασθενείς με πνευμονία που αναπτύχθηκε στην μονάδα εντατικής θεραπείας, τα συνηθέστερα ήταν τα στελέχη *P. aeruginosa* (20,3%), *S. aureus* (19.7%), *Escherichia coli* (9.1%), *Klebsiella* spp. (8.7%), *Enterobacter* spp. (8.0%), *Haemophilus* spp. (4.4%), *Acinetobacter* spp. (4.2%), *Stenotrophomonas maltophilia* (3.5%), *Serratia* spp. (3.2%) και, τέλος, *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp. και *Proteus* spp. (3.1% έκαστο).

### **2.7.2. Ελληνικά δεδομένα μικροβιολογίας**

Στα ελληνικά νοσοκομεία, τα κυριότερα αίτια πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα είναι τα είδη *K. pneumoniae*, *A. baumannii* και *P. aeruginosa*. Σε μια μελέτη επιτήρησης λοιμώξεων που σχετίζονται με συσκευές, η οποία πραγματοποιήθηκε σε 3 μικτές (παθολογικές και χειρουργικές) μονάδες εντατικής θεραπείας σε ισάριθμα πανεπιστημιακά νοσοκομεία της Αθήνας κατά τα έτη 2009-2010, 115 ασθενείς είχαν μικροβιολογικά τεκμηριωμένη πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα (12). Τα συχνότερα παθογόνα βακτήρια ήταν τα *K. pneumoniae* και *P. aeruginosa* (σε ποσοστό 23,5% και 22,6%, αντίστοιχα), ενώ *S. aureus*



απομονώθηκε μόλις σε 1,7% των ασθενών αυτών. Αναφορικά με την αντοχή των βακτηρίων που απομονώθηκαν από ασθενείς των μονάδων εντατικής θεραπείας, 89,0% εκ των στελεχών *A. baumannii*, 83,3% των *K. pneumoniae*, και 65,6% των *P. aeruginosa* ήταν ανθεκτικά στις καρβαπενέμες.

Μια προγενέστερη μελέτη έκανε προοπτική επιτήρηση των λοιμώξεων που σχετίζονται με συσκευές σε 8 μονάδες εντατικής θεραπείας από ισάριθμα νοσοκομεία σε διάφορες ελληνικές πόλεις (εκ των οποίων τα 4 νοσοκομεία ήταν στην Αθήνα). Εκατόν είκοσι πέντε ασθενείς ανέπτυξαν πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα. Τα συχνότερα Gram-αρνητικά βακτήρια που απομονώθηκαν από τους ασθενείς αυτούς ήταν τα *A. baumannii* και *P. aeruginosa* (σε ποσοστό 28,0% και 23,2%, αντίστοιχα). Χαρακτηριστικό είναι ότι σε αυτή την παλαιότερη μελέτη που αφορούσε το πρώτο μισό της δεκαετίας του 2000, τα είδη *Klebsiella* αποτελούσαν μόλις το 1,6% των στελεχών που απομονώθηκαν, ενώ ο *S. aureus* το 13,6% (13).

### **2.7.3. Ορισμοί πολυανθεκτικών μικροβίων**

Ως πολυανθεκτικά μικρόβια έχουν ορισθεί αυτά που είναι ανθεκτικά σε τουλάχιστον δύο, τρεις ή τέσσερις κατηγορίες από τα διαθέσιμα αντιβιοτικά. Ο επικρατέστερος όμως ορισμός είναι αυτός που αφορά σε αντοχή σε τουλάχιστον τρεις από τις κατηγορίες των διαθέσιμων αντιβιοτικών (49,50). Ως μικρόβια με εκτεταμένη αντοχή, ορίζονται αυτά που είναι ευαίσθητα το πολύ σε δύο διαφορετικές κατηγορίες αντιβιοτικών. Τέλος, ως πανανθεκτικά μικρόβια, θεωρούνται αυτά που είναι ανθεκτικά σε όλα τα διαθέσιμα αντιβιοτικά.

### **2.7.4. Επιδημιολογία της αντοχής στις καρβαπενέμες στην Ελλάδα**

Στη χώρα μας, το μείζον πρόβλημα από πλευράς αντιμικροβιακής αντοχής είναι η διασπορά στελεχών Gram-αρνητικών βακτηρίων με αντοχή στις καρβαπενέμες. Το φαινόμενο αυτό έχει λάβει ενδημικές διαστάσεις (51). Τα κύρια παθογόνα είναι η *Klebsiella pneumoniae*, το *A. baumannii* και η *P. aeruginosa* (52). Σύμφωνα με τα δεδομένα του ελληνικού προγράμματος επιτήρησης αντιμικροβιακής αντοχής (WHONET Greece) για το διάστημα Ιουλίου 2015 - Δεκεμβρίου 2015, το 95,1% των στελεχών *A. baumannii*, το 71,5% των στελεχών *K. pneumoniae* και το 45,9% των στελεχών *P. aeruginosa* που απομονώθηκαν από ασθενείς σε μονάδες εντατικής θεραπείας ήταν ανθεκτικά στην ιμιπενέμη (<http://www.mednet.gr/whonet/top.htm>).

Για την εκτίμηση της έκτασης του προβλήματος και τη λήψη κατάλληλων μέτρων ελέγχου, έχει εκπονηθεί από το ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ. το εθνικό σχέδιο «Προκρούστης». Με βάση δεδομένα του προγράμματος αυτού, μεταξύ της 1<sup>ης</sup> Ιανουαρίου 2011 και της 30ής Ιουνίου 2012, δηλαδή σε διάστημα 1,5 έτους, καταγράφηκαν 7.477 περιπτώσεις λοίμωξης από ανθεκτικά στις καρβαπενέμες αρνητικά κατά Gram βακτήρια, σε 119 νοσοκομεία οξείας φροντίδας (52).

Συγκεκριμένα, καταγράφηκαν 3.204 (40,4%) περιπτώσεις λοίμωξης από στελέχη *A. baumannii*, 3.135 (39,5%) από *K. pneumoniae* και 1.601 (20,2%) από *P. aeruginosa*. Οι συχνότερες κατηγορίες λοιμώξεων από τα παθογόνα αυτά ήταν πνευμονία (34,0%) και βακτηραιμία (31,3%). Το 74.7% των περιπτώσεων πνευμονίας ήταν σχετιζόμενες με αναπνευστήρα. Αναφορικά με την έκβαση του συνόλου των ασθενών, στις 28 ημέρες μετά την πρώτη θετική καλλιέργεια, μόνο 36.1% των περιπτώσεων είχαν λάβει εξιτήριο από το νοσοκομείο, ενώ 34,4% είχαν αποβιώσει και 29,5% παρέμειναν νοσηλευόμενοι.

Είναι ιδιαίτερα ανησυχητικό ότι τα παραπάνω είδη Gram-αρνητικών βακτηρίων που απομονώνονται στις ελληνικές μονάδες εντατικής θεραπείας, εκτός από αντοχή στις καρβαπενέμες, έχουν αναπτύξει και αντοχή και σε άλλες κατηγορίες αντιβιοτικών. Σύμφωνα με τα εθνικά δεδομένα της παραπάνω μελέτης, τα ποσοστά αντοχής των στελεχών *K. pneumoniae* στην κολιστίνη, τη γενταμικίνη και την τιγκεκυκλίνη ήταν 23.0%, 19,7% και 22,4%, αντίστοιχα (52). Τα αντίστοιχα ποσοστά για το *A. baumannii* ήταν 4,0%, 84,9% και 58,4%, ενώ 6,3% των στελεχών *P. aeruginosa* ήταν ανθεκτικά στην κολιστίνη και 66,8% στην γενταμικίνη. Μεταξύ 1.859 στελεχών *K. pneumoniae* στα οποία έγινε σχετικός έλεγχος, 82.6% παρήγαγαν την καρβαπενεμάση KPC, 9.7% τη μεταλλο-β-λακταμάση VIM, ενώ 7.7% παρήγαγαν ταυτόχρονα και τα δυο ένζυμα.

#### **2.7.4.1. *Pseudomonas aeruginosa***

Αντοχή στις καρβαπενέμες στην *P. aeruginosa* μπορεί να προκληθεί με διάφορους μηχανισμούς, μεταξύ των οποίων, η απώλεια πορινών της εξωτερικής μεμβράνης (όπως η πορίνη OprD, που κυρίως επηρεάζει την ιμιπενέμη) και η υπερέκφραση αντλιών εκροής αντιβιοτικών (όπως MexAB-OprM, που κυρίως επηρεάζει τη μεροπενέμη), σε συνδυασμό ή μη με την υπερπαραγωγή AmpC β-λακταμασών, καθώς και η παραγωγή καρβαπενεμασών (συνηθέστερα της VIM μεταλλο-β-λακταμάσης) (53). Στην Ελλάδα, στελέχη *P. aeruginosa* που παράγουν VIM μεταλλο-β-λακταμάση χρονολογούνται στο 1996 (54). Με την πάροδο των ετών, ο βαθμός αντοχής στις καρβαπενέμες έχει αυξηθεί με τη συσσώρευση διαφορετικών μηχανισμών αντοχής σε ορισμένα στελέχη (55).

#### **2.7.4.2. *Acinetobacter baumannii***

Η επιδημία του ανθεκτικού στις καρβαπενέμες *A. baumannii* στα ελληνικά νοσοκομεία (ιδιαίτερα στις μονάδες εντατικής θεραπείας), έχει τα χαρακτηριστικά λίγων κυρίαρχων κλώνων, σύμφωνα με διαχρονικές μελέτες (56). Κατά την προηγούμενη δεκαετία, διαπιστώθηκε εναλλαγή των κυρίαρχων κλώνων του βακτηρίου, από στελέχη που ανήκαν στο διεθνές κλωνικό σύμπλεγμα 2 σε στελέχη που ανήκουν στο διεθνές κλωνικό σύμπλεγμα 1 (56). Η αντοχή στελεχών *A. baumannii* στις καρβαπενέμες στην Ελλάδα οφείλεται κυρίως στον συνδυασμό της ενδογενούς OXA-51 καρβαπενεμάσης με επίκτητες καρβαπενεμάσες, όπως η OXA-58 και η OXA-23. Ενώ αρχικά τα στελέχη που παρήγαγαν την OXA-58 κυριαρχούσαν

στα ελληνικά νοσοκομεία, τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί αύξηση των στελεχών που παράγουν την OXA-23 καρβαπενεμάση (57,58).

#### **2.7.4.3. *Klebsiella pneumoniae***

Στελέχη *K. pneumoniae* που παράγουν καρβαπενεμάσες χρονολογούνται στη χώρα μας από το έτος 2002 (59). Ενώ αρχικά η συχνότερη καρβαπενεμάση ήταν η VIM μέταλλο-β-λακταμάση, επικράτησαν σταδιακά στελέχη που παράγουν την KPC-2 καρβαπενεμάση (60). Δεν ήταν σπάνια τα στελέχη *K. pneumoniae* που παρήγαγαν και τα δύο παραπάνω υδρολυτικά ένζυμα. Τα περισσότερα από τα KPC-2 στελέχη ανήκουν σε ένα κλώνο, τον ST258, ο οποίος έχει εξαπλωθεί στα περισσότερα ελληνικά νοσοκομεία. Τα τελευταία χρόνια στη χώρα μας, έχουν σημειωθεί και νοσοκομειακές επιδημίες από στελέχη *K. pneumoniae* που παράγουν την OXA-48 καρβαπενεμάση ή την NDM-1 μέταλλο-β-λακταμάση, με περαιτέρω συν τω χρόνω διασπορά τους (61–63).

#### **2.7.5. Παγκόσμια επιδημιολογία της αντοχής**

Η αντιμικροβιακή αντοχή δεν είναι μόνο ελληνικό πρόβλημα (63). Υπάρχει παγκόσμια ανησυχία για την αυξανόμενη αντοχή στα αντιβιοτικά σε διάφορα παθογόνα μικρόβια, μεταξύ των οποίων ιδιαίτερες διαστάσεις έχει λάβει η αντοχή στις καρβαπενέμες στα Gram-αρνητικά βακτήρια. Η σημασία του προβλήματος σχετίζεται και με τις περιορισμένες προοπτικές εντός των προσεχών ετών για την ανάπτυξη νέων δραστικών αντιβιοτικών για αυτή την κατηγορία πολυανθεκτικών βακτηρίων. Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας και πρόσφατα ο Οργανισμός Ηνωμένων Εθνών, αλλά και οι αρμόδιοι διεθνείς και εθνικοί φορείς, έχουν κρούσει τον κώδωνα του κινδύνου για τις επιπτώσεις του προβλήματος όσον αφορά την υγεία του πληθυσμού αλλά και τις οικονομικές του προεκτάσεις (64).

Η εμπειρία των τελευταίων ετών έχει δείξει ότι ένα γονίδιο που κωδικοποιεί αντοχή στις καρβαπενέμες μπορεί γρήγορα να διασπαρεί από το ένα σημείο του πλανήτη στο άλλο (65). Σε αυτό συμβάλλει, μεταξύ των άλλων, η ευκολία των μετακινήσεων του πληθυσμού με τα αεροπορικά ταξίδια και η μεταφορά ασθενών μεταξύ διαφορετικών χωρών (π.χ., ασθενών που νοσηλεύονται κατά τη διάρκεια του ταξιδιού τους σε άλλη χώρα και επιστρέφουν στη χώρα προορισμού ή μετά από “ιατρικό τουρισμό”) (66). Σημασία μπορεί να έχει και η μεταφορά γονιδίων αντοχής διά της τροφικής αλυσίδας (67). Σε τέτοιες περιπτώσεις, το πρόβλημα σχετίζεται κυρίως με την κατάχρηση αντιβιοτικών στην κτηνοτροφία.

#### **2.8. Πρόγνωση πνευμονίας του αναπνευστήρα**

Σε αντίθεση με διάφορες άλλες κατηγορίες εντοπιζόμενων λοιμώξεων, η θνητότητα των ασθενών με πνευμονία σχετιζόμενη με αναπνευστήρα είναι αρκετά υψηλή. Ποικίλει σε απόλυτα νούμερα μεταξύ 25% και 50%, αλλά μπορεί να φτάσει και το 75% για περιπτώσεις λοιμώξεων από παθογόνα υψηλού κινδύνου, όπως η *P.*

*aeruginosa*, το *A. baumannii* και ο MRSA (35,68,69). Σε μία προοπτική μελέτη, η ανάπτυξη πνευμονίας σχετιζόμενης με αναπνευστήρα απώτερης έναρξης (> 96h) από παθογόνο υψηλού κινδύνου (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. ή *S. maltophilia*) είχε ένα σταθμισμένο δείκτη πηλικού πιθανοτήτων (Odds Ratio, OR) για θνητότητα 5,4 (95% διάστημα εμπιστοσύνης (Confidence Interval, CI): 2,8-10,3 (68).

Τα περισσότερα σχετικά δεδομένα δείχνουν επίσης ότι η θνητότητα της πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα είναι μεγαλύτερη για ασθενείς με υποκείμενο παθολογικό νόσημα έναντι χειρουργικού, εξαιρουμένου του τραύματος (69). Πέραν της υψηλής θνητότητας, η πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα οδηγεί σε παράταση της διάρκειας νοσηλείας στη μονάδα εντατικής θεραπείας (70). Ειδικότερα, σύμφωνα με δεδομένα επιτήρησης του Ευρωπαϊκού Κέντρου Πρόληψης Νοσημάτων, η θνητότητα των ασθενών που νοσηλεύτηκαν σε μονάδα εντατικής θεραπείας και ανέπτυξαν πνευμονία ήταν 2,3 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με αυτούς που δεν ανέπτυξαν πνευμονία (31,2% έναντι 13,6%) και η διάρκεια νοσηλείας ήταν 3,5 φορές μεγαλύτερη (30,9 έναντι 8,7 ημέρες), αντίστοιχα (4).

Αντίστοιχα δεδομένα θνητότητας προκύπτουν και από μία ανασκόπηση 15 σχετικών κλινικών μελετών, που περιελάμβαναν ασθενείς με πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα και μη εξομοιωμένους ασθενείς χωρίς πνευμονία. Η θνητότητα των ασθενών με πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα ήταν 33% (διακύμανση από 20,5 έως 65,0%). Αντιθέτως, η θνητότητα των ασθενών χωρίς πνευμονία ήταν 16% (10%-47%) (71).

### **2.8.1. Αποδοτέα θνητότητα**

Δεν είναι ξεκάθαρο κατά πόσο η υψηλή θνητότητα των ασθενών με πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα οφείλεται σε αυτή καθαυτή τη λοίμωξη ή στις υποκείμενες παθολογικές ή χειρουργικές καταστάσεις που οδηγούν εξ αρχής στην ανάγκη νοσηλείας σε μονάδα εντατικής θεραπείας και μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής. Για ορισμένες περιπτώσεις ασθενών, η πνευμονία που αναπτύσσεται στη μονάδα εντατικής θεραπείας παριστά ένα φαινόμενο περί του τέλους της ζωής (32). Τα παλαιότερα χρόνια που περισσότεροι ασθενείς με τελικού σταδίου, ανίατα νοσήματα πέθαιναν στην οικία τους ή στο νοσοκομείο αλλά χωρίς μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, η πνευμονία περί του τέλους της ζωής δεν καταγράφονταν ως σχετιζόμενη με αναπνευστήρα.

Κάποιες μελέτες που έχουν προσπαθήσει να υπολογίσουν την αποδοτέα θνητότητα της πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα, έχουν καταλήξει σε ποσοστά μεταξύ 33% και 50% (9). Οι μελέτες αυτές συνέκριναν τη διαφορά της θνητότητας μεταξύ ασθενών που ανέπτυξαν πνευμονία σχετιζόμενη με αναπνευστήρα και εξομοιωμένων ασθενών με παρόμοια χαρακτηριστικά που δεν ανέπτυξαν πνευμονία. Κάποιες άλλες μελέτες όμως δεν έχουν βρει καμιά στατιστικώς σημαντική διαφορά (72). Ο αριθμός των ασθενών που κατά κανόνα

περιλαμβάνεται σε μελέτες εκτίμησης της αποδοτέας θνητότητας της πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα είναι γενικά μικρός, γεγονός που δημιουργεί αρκετή αβεβαιότητα γύρω από την εκτίμηση της διαφοράς μεταξύ των συγκρινόμενων ομάδων (73). Είναι λοιπόν αναμενόμενο και το σφάλμα δημοσίευσης, κατά το οποίο οι μελέτες που τυγχάνουν να δείξουν στατιστικώς σημαντικές διαφορές έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να υποβληθούν προς δημοσίευση σε επιστημονικά περιοδικά.

Μία συστηματική ανασκόπηση και μετά-ανάλυση ατομικών δεδομένων 6.284 ασθενών από 24 σχετικές μελέτες κατέληξε στην εκτίμηση ότι η αποδοτέα θνητότητα της πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα είναι 13% (70). Παράγοντες όπως οι ανταγωνιστικοί κίνδυνοι για θάνατο από άλλες αιτίες και ο χρόνος υπό κίνδυνο (που αυξάνεται λόγω της παράτασης της νοσηλείας στη μονάδα εντατικής θεραπείας συνεπεία της πνευμονίας) επηρεάζουν την αξιολόγηση της αποδοτέας θνητότητας της πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα. Η παραπάνω μετα-ανάλυση έδειξε ειδικότερα ότι η αποδοτέα θνητότητα της λοίμωξης αυτής είναι μεγαλύτερη για τους ασθενείς μέσου κίνδυνου. Επίσης, η επίπτωση της πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα στη θνητότητα ήταν μεγαλύτερη για τους χειρουργικούς ασθενείς σε σχέση με τους παθολογικούς ασθενείς.

Αντίστοιχα δεδομένα είχαν προκύψει και από μια προγενέστερη μετα-ανάλυση 14 μελετών, που περιελάμβαναν ασθενείς με πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα και εξομοιωμένους ασθενείς χωρίς πνευμονία (71). Η αποδοτέα θνητότητα της πνευμονίας κατά τη διάρκεια της νοσηλείας στην μονάδα εντατικής θεραπείας υπολογίστηκε σε 13,5% (95% CI, 4%–23%). Αντιθέτως, η αποδοτέα νοσοκομειακή θνητότητα της πνευμονίας (κατά τη διάρκεια της παραμονής στο νοσοκομείο) υπολογίστηκε σε 1.1% (95% CI, 2%–5%). Θα πρέπει να σημειωθεί η παρουσία σημαντικής στατιστικής ετερογένειας μεταξύ των μελετών που αναλύθηκαν, η οποία θα μπορούσε να αποδοθεί σε διάφορους παράγοντες όπως η απουσία κοινών διαγνωστικών κριτηρίων, οι διαφορές στα υποκείμενα μικροβιακά αίτια και στον βαθμό αντοχής τους στα αντιβιοτικά, καθώς και οι διαφορές στα υποκείμενα χαρακτηριστικά των ασθενών και τη βαρύτητα της κλινικής τους κατάστασης.

Η παραπάνω μετα-ανάλυση των 14 μελετών εξέτασε και άλλες εκβάσεις των ασθενών (71). Ειδικότερα, βρέθηκε ότι η αποδιδόμενη στη σχετιζόμενη με αναπνευστήρα πνευμονία παράταση της νοσηλείας στη μονάδα εντατικής θεραπείας είναι 8,7 ημέρες (95% CI, 4,5–12,9 ημέρες). Η αποδοτέα παράταση της συνολικής παραμονής στο νοσοκομείο είναι 11,5 ημέρες (95% CI, 9,9–13,0 ημέρες), ενώ η αποδοτέα παράταση της διάρκειας του μηχανικού αερισμού είναι 7,6 ημέρες (95% CI, 3,1–12,1) ημέρες.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι όλες οι μελέτες που έχουν αξιολογήσει τη θνητότητα της πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα έχουν γίνει σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιμικροβιακή αγωγή. Η αποτελεσματικότητα της αντιμικροβιακής αγωγής είναι ένας από τους παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την αποδοτέα θνητότητα της πνευμονίας. Στις περιπτώσεις πολυανθεκτικών παθογόνων όπου η θεραπεία μπορεί να μην είναι τόσο αποτελεσματική όσο στις περιπτώσεις λοίμωξης από παθογόνα που είναι ευαίσθητα σε καθιερωμένα αντιβιοτικά, η αποδοτέα θνητότητα της πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα αναμένεται να είναι μεγαλύτερη.

Η συμβολή της αποτελεσματικής αντιμικροβιακής θεραπείας στη μείωση της θνητότητας της πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα φαίνεται από τη σύγκριση της θνητότητας μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν εξαρχής κατάλληλη εμπειρική αντιμικροβιακή θεραπεία έναντι αυτών που δεν λαμβάνουν κατάλληλη θεραπεία (74). Στη δεύτερη ομάδα, κατάλληλη αντιμικροβιακή θεραπεία εισάγεται κατά κανόνα εντός 72 ωρών, με τη λήψη των μικροβιολογικών αποτελεσμάτων. Από την ανάλυση των σχετικών μελετών φαίνεται ότι η χορήγηση κατάλληλης εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής οδηγεί σε μείωση της θνητότητας της πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα κατά 30%.

Μια προοπτική μελέτη ενός κέντρου εξέτασε τη σημασία της καθυστερημένης χορήγησης αντιβιοτικών που είναι δραστικά *in vitro* έναντι των απομονούμενων παθογόνων στην πρόγνωση της πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα σε 107 συνεχόμενους ασθενείς (75). Η καθυστερημένη χορήγηση κατάλληλης εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής (κατά μέσο όρο σε  $28,6 \pm 5,8$  h) συσχετίστηκε ανεξάρτητα με αύξηση της θνητότητας [προσαρμοσμένο (adjusted) OR 7,7; 95% CI, 4,5-13,1] σε σχέση με την πρωιμότερη έναρξη κατάλληλης αγωγής (σε  $12,5 \pm 4,2$  h).

Δεδομένα από την εποχή προ των αντιβιοτικών δεν υπάρχουν για την πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα, καθότι η τελευταία είναι οντότητα της σύγχρονης εποχής (74). Αντίστοιχα δεδομένα όμως αναφορικά με τη νοσοκομειακή πνευμονία δείχνουν ότι η θνητότητα της πνευμονίας από *P. aeruginosa* χωρίς αντιμικροβιακή θεραπεία είναι περίπου 60%. Επιπλέον, η θνητότητα της νοσοκομειακής πνευμονίας σε παιδιατρικούς ασθενείς υπολογίζεται ότι μειώθηκε κατά 30% μετά την εισαγωγή των σουλφοναμιδών στην θεραπευτική το 1936, ενώ η επίδραση της πενικιλίνης στη θνητότητα φαίνεται ότι ήταν μεγαλύτερη των σουλφοναμιδών.

### **2.8.2. Ελληνικά δεδομένα θνητότητας**

Σύμφωνα με μια μελέτη επιτήρησης λοιμώξεων που σχετίζονται με συσκευές σε 3 ελληνικές μονάδες εντατικής θεραπείας νοσοκομείων της Αθήνας την περίοδο 2009-2010, οι ασθενείς που ανέπτυξαν πνευμονία που σχετίζεται με

αναπνευστήρα είχαν θνητότητα από κάθε αιτία 75%, έναντι 31,2% για τους ασθενείς που δεν ανέπτυξαν λοίμωξη. Ο σχετικός κίνδυνος (χωρίς προσαρμογή για συγχυτικούς παράγοντες) ήταν 2,5 (95% CI, 1,3-4,8).

Με βάση δεδομένα που συλλέχθηκαν στα πλαίσια του Εθνικού Σχεδίου Δράσης "Προκρούστης" για την αντιμετώπιση της αντιμικροβιακής αντοχής, κατά το διάστημα Ιανουαρίου 2011 και Ιουνίου 2012, 40,1% των ασθενών που είχαν πνευμονία από ανθεκτικά στις καρβαπενέμες Gram-αρνητικά βακτήρια απεβίωσαν από κάθε αιτία μέσα σε 28 ημέρες (52). Το αντίστοιχο ποσοστό ειδικά για τους ασθενείς με πνευμονία που νοσηλεύονταν σε μονάδες εντατικής θεραπείας ήταν 42,2%.

## 2.9. Οικονομική σημασία

Η πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα επιφέρει και αύξηση του συνολικού κόστους νοσηλείας. Ενδεικτικά, σύμφωνα με μια μελέτη στις Ηνωμένες Πολιτείες, το επιπλέον κόστος που μπορούσε να αποδοθεί σε κάθε επεισόδιο πνευμονίας του αναπνευστήρα ήταν, μετά από στάθμιση για υποκείμενους παράγοντες που διέφεραν μεταξύ των ασθενών με πνευμονία και των ασθενών χωρίς πνευμονία, 11.897 δολάρια (95% CI: 5.265-26.214 δολάρια) (76). Αντίστοιχα, μια συστηματική ανασκόπηση σχετικών μελετών, έδειξε ότι το επιπλέον κόστος νοσηλείας για έναν ασθενή σε μονάδα εντατικής θεραπείας που αναπτύσσει πνευμονία είναι τουλάχιστον 10.019 δολάρια (77).

Μια νεότερη μελέτη ανέλυσε τις επιπτώσεις της πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα αναδρομικά σε μια μεγάλη βάση δεδομένων ασθενών οι οποίοι είχαν εισαχθεί σε μονάδες εντατικής θεραπείας νοσοκομείων των Ηνωμένων Πολιτειών και είχαν λάβει μηχανικό αερισμό για τουλάχιστον 2 ημέρες (72). Οι 2.238 ασθενείς που ανέπτυξαν πνευμονία εξομοιώθηκαν με ασθενείς που δεν ανέπτυξαν πνευμονία βάσει της βαθμολογίας τάσεων (propensity score). Φάνηκε ότι η πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα σχετίζεται με αύξηση του κόστους νοσηλείας κατά \$39.828. Το κόστος αυτό μπορούσε να αποδοθεί στην αύξηση της διάρκειας του μηχανικού αερισμού (21,8 έναντι 10,3 ημέρες), και αντίστοιχης αύξησης της διάρκειας της νοσηλείας στη μονάδα εντατικής θεραπείας (20,5 έναντι 11,6 ημέρες) καθώς και της συνολικής διάρκειας νοσηλείας (32,6 vs 19,5 days).

Σημαντικό επίσης είναι και το ποσοστό των επανεισαγωγών στο νοσοκομείο των ασθενών με πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα. Σε μία μελέτη που ανέλυσε αναδρομικά μια μεγάλη βάση δεδομένων ασθενών, αντίστοιχης μεθοδολογίας με την παραπάνω, οι ασθενείς που νοσηλεύτηκαν σε μονάδα εντατικής θεραπείας και ανέπτυξαν πνευμονία από *S. aureus* ή *P. aeruginosa* είχαν ποσοστό επανεισαγωγής εντός 30 ημερών στο νοσοκομείο 27,2% και 31,1%, αντίστοιχα (78). Τα ποσοστά αυτά ήταν περίπου διπλάσια από αυτά για τους ασθενείς που νοσηλεύτηκαν σε μονάδα, αλλά δεν ανέπτυξαν πνευμονία (15,3%).

## **2.10. Πρόληψη πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα**

Η πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα θεωρείται πλέον ως επιπλοκή της νοσηλείας και όχι ως φυσικό επακόλουθο της μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι με την εφαρμογή μιας δέσμης μέτρων, η επίπτωση της πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα μπορεί να μειωθεί σημαντικά, ακόμα και να μηδενισθεί, αν και το τελευταίο αμφισβητείται (79,80). Ενδεικτικό της αντίληψης ότι η πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα αποτελεί ευθύνη των κέντρων νοσηλείας είναι ότι, στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, έχει σταματήσει η αποζημίωση των νοσοκομείων από τις ασφαλιστικές εταιρείες για το μέρος των εξόδων που οφείλεται σε πνευμονία σχετιζόμενη με αναπνευστήρα. Δεδομένα από τις Ηνωμένες Πολιτείες δείχνουν σταδιακή μείωση της επίπτωσης της πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα τα τελευταία χρόνια (79). Από την άλλη, αυτό μπορεί να οφείλεται στην αυστηρότερη εφαρμογή του ορισμού επιτήρησης της λοίμωξης αυτής με το πέρασμα των ετών. Μια μελέτη που εξέτασε αναδρομικά τον επιπολασμό της πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα σε μια μεγάλη βάση δεδομένων ασθενών όπου χρησιμοποιήθηκαν διαχρονικά τα ίδια κριτήρια επιτήρησης, δεν βρήκε ιδιαίτερη μεταβολή κατά την περίοδο μεταξύ των ετών 2005 και 2013 (81). Η πιθανότητα εμφάνισης πνευμονίας στους ασθενείς που βρίσκονταν υπό μηχανικό αερισμό κυμάνθηκε διαχρονικά από 7,5% σε 10,8%.

### **2.10.1. Δέσμη μέτρων**

Για τη βέλτιστη πρόληψη της πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα, προτείνεται η εφαρμογή δέσμης μέτρων, παρά μόνο κάποια μεμονωμένα μέτρα. Αρχικές μελέτες είχαν δείξει ότι η συμμόρφωση κατά 95% σε τέσσερα απλά μέτρα για τη βελτίωση της φροντίδας σε μονάδες εντατικής θεραπείας, μπορούσε να οδηγήσει σε μείωση της επίπτωσης της πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα κατά 59% (82). Καλύτερα αποτελέσματα έχουν παρατηρηθεί με την εφαρμογή περισσότερων μέτρων στη δέσμη για μακρότερο χρονικό διάστημα (83). Ειδικές σχετικές οδηγίες έχουν υιοθετηθεί από αμερικάνικες και ευρωπαϊκές επιστημονικές εταιρείες ή ομάδες και έχουν επίσης προταθεί από το ΚΕΕΛΠΝΟ (80,84). Μέτρα που μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την πρόληψη της πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα είναι η τήρηση των κανόνων υγιεινής των χεριών και της άσηπτης τεχνικής για τις βρογχοαναρροφήσεις, η αποφυγή άσκοπης διάνοιξης του κυκλώματος του αναπνευστήρα, η αποφυγή τακτικής αλλαγής του κυκλώματος εκτός εάν είναι ρυπαρό, η διατήρηση του ασθενούς σε θέση ανάκλισης της πλάτης κατά 30°-45°, η στοματική υγιεινή (με διάλυμα χλωρεξιδίνης), η διατήρηση κατόπιν τακτικού ελέγχου της πίεσης του αεροθαλάμου του αναπνευστήρα μεταξύ 20-30 cm H<sub>2</sub>O, η επιλογή ενδοτραχειακών σωλήνων με σύστημα υπογλωττιδικής αναρρόφησης των εκκρίσεων (για τους ασθενείς που θα παραμείνουν διασωληνωμένοι για περισσότερο από 48-72 ώρες), η εφαρμογή μη



επεμβατικού μηχανικού αερισμού εναλλακτικά της ενδοτραχειακής διασωλήνωσης, η καθημερινή προσπάθεια διακοπής της καταστολής για την εκτίμηση της ικανότητας αποσωλήνωσης του ασθενούς, η εφαρμογή πρωτοκόλλου μηχανικού αερισμού.

### **2.10.2. Προβιοτικά**

Η χρήση διαφόρων προβιοτικών από του στόματος έχει μελετηθεί σε διάφορες μελέτες όσον αφορά την πρόληψη της πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα. Τα προβιοτικά είναι ζωντανοί, μη παθογόνοι μικροοργανισμοί με δυνητικά οφέλη για τον ανθρώπινο ξενιστή. Θεωρείται ότι αν χορηγηθούν σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε κρίσιμη κατάσταση, μπορεί να εμποδίσουν τον αποικισμό του γαστρεντερικού σωλήνα από παθογόνα μικρόβια. Μπορεί επίσης να έχουν ανοσοτροποποιητική δράση και να μειώσουν τη διαπερατότητα του βλεννογόνου του εντέρου στα παθογόνα μικρόβια.

Για την αποσαφήνιση του ρόλου των προβιοτικών σε ασθενείς που βρίσκονται υπό μηχανικό αερισμό, η ερευνητική μας ομάδα πραγματοποίησε μια μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών (85). Η μετα-ανάλυση συμπεριέλαβε 7 σχετικές μελέτες. Η ομάδα που έλαβε προβιοτικά σε σχέση με την ομάδα ελέγχου είχε αριθμητικά χαμηλότερη πιθανότητα να αναπτύξει πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα που όμως ήταν οριακά μη στατιστικώς σημαντική (994 ασθενείς, OR: 0,60; 95% CI: 0,35–1,02). Δεν υπήρχε διαφορά όσον αφορά τη θνητότητα από κάθε αιτία μεταξύ των συγκρινόμενων ομάδων (έξι μελέτες, 786 ασθενείς; OR: 0,83; 95% CI: 0,59–1,18). Νεότερες μετα-αναλύσεις έχουν επιβεβαιώσει τα ευρήματά μας (86). Λόγω των διαφορών μεταξύ των μελετών αναφορικά με το είδος και τη δόση των προβιοτικών μικροοργανισμών που χρησιμοποιήθηκαν αλλά και του μη τεκμηριωμένου οφέλους όσον αφορά τη θνητότητα, δεν υπάρχει ισχυρή σύσταση από τους ειδικούς οργανισμούς για τη χρήση προβιοτικών ως μέτρο πρόληψης για την πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα (80).

## **2.11. Θεραπεία**

### **2.11.1. Εμπειρική θεραπεία**

Η πρόγνωση της πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα εξαρτάται από διάφορους παράγοντες μεταξύ των οποίων σημαντικό ρόλο παίζει η έγκαιρη έναρξη κατάλληλης αντιμικροβιακής θεραπείας (35,87). Η επιλογή κατάλληλου εμπειρικού αντιμικροβιακού σχήματος εξαρτάται από την τοπική επιδημιολογία κάθε κέντρου. Η θεραπεία πρέπει να αποκλιμακώνεται μετά τη λήψη των μικροβιολογικών απαντήσεων, σε αντιβιοτικά στενότερου φάσματος, ανάλογα και με την κλινική ανταπόκριση (88). Η στρατηγική της αποκλιμάκωσης της θεραπείας δεν έχει οδηγήσει σε χειρότερη κλινική έκβαση των ασθενών και μειώνει τις πιθανότητες επιλοίμωσης με ανθεκτικά στελέχη (89).

### 2.11.2. Διάρκεια Θεραπείας

Με βάση τις σχετικές κλινικές μελέτες, η διάρκεια θεραπείας για την πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα μπορεί να είναι έως οκτώ ημέρες για τα περισσότερα παθογόνα βακτήρια, εφόσον οι ασθενείς έχουν ανταποκριθεί ικανοποιητικά (34,90). Σε περίπτωση λοίμωξης από βακτήρια που θεωρείται δυσκολότερο να θεραπευτούν, όπως τα μη ζυμούντα τη γλυκόζη αρνητικά κατά Gram (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*), οι προηγούμενες σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες πρότειναν παράταση της αγωγής μέχρι περίπου τις 15 μέρες (9). Μικρότερη διάρκεια θεραπείας για αυτά τα βακτήρια έχει συσχετιστεί με αυξημένη πιθανότητα υποτροπής της λοίμωξης (91). Ειδικότερα, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση από την ομάδα Cochrane συμπεριέλαβε δύο τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές με συνολικά 431 ασθενείς που συνέκριναν θεραπεία διάρκειας 7-8 έναντι 10-15 ημερών για την πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα (92). Η μικρότερης διάρκειας θεραπεία συσχετίστηκε με μείωση της συνολικής χρήσης αντιβιοτικών στις 28 ημέρες και με μειωμένη πιθανότητα υποτροπής της πνευμονίας με πολυανθεκτικούς μικροοργανισμούς, χωρίς διαφορά στη θνητότητα. Όμως, η μικρότερης διάρκειας θεραπεία σχετίστηκε με αυξημένη πιθανότητα υποτροπής όταν η λοίμωξη προκαλούνταν από μη ζυμωτικά Gram-αρνητικά βακτήρια, χωρίς πάντως να υπάρχει διαφορά στη θνητότητα σύμφωνα με δεδομένα από δύο μελέτες με συνολικά 176 ασθενείς. Ειδικά για την *P. aeruginosa*, η ιδιότητα της να επιμένει μετά την αντιμικροβιακή αγωγή έχει αποδοθεί στην έκφραση από ορισμένα στελέχη κυτταροτοξινών τύπου III, τα οποία προκαλούν απόπτωση των ουδετερόφιλων (93). Οι πρόσφατες όμως σχετικές αμερικάνικες κατευθυντήριες οδηγίες υιοθέτησαν την πρόταση για διάρκεια θεραπείας επτά ημερών για την πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα, με την υποσημείωση ότι μικρότερη ή μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας μπορεί να είναι κατάλληλη για συγκεκριμένους ασθενείς (94). Η πρόταση αυτή ισχύει και για τα μη ζυμωτικά Gram-αρνητικά, σύμφωνα με περαιτέρω μετα-ανάλυση των σχετικών δεδομένων από την επιτροπή σύνταξης των κατευθυντήριων οδηγιών, που δεν έδειξε διαφορά ως προς την πιθανότητα υποτροπής.

Θα πρέπει να σημειωθεί, ότι τυχαιοποιημένες μελέτες που να έχουν εξετάσει τη διάρκεια της θεραπείας της πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα από ανθεκτικά στις καρβαπενέμες Gram-αρνητικά βακτήρια δεν υπάρχουν. Δεδομένης της μειωμένης αποτελεσματικότητας των αντιβιοτικών που χρησιμοποιούνται ως θεραπεία τελευταίας εκλογής γι' αυτά τα στελέχη, όπως η κολιστίνη και η τιγκεκυκλίνη, υπάρχει ικανή αβεβαιότητα ως προς την κατάλληλη ελάχιστη διάρκεια αντιμικροβιακής αγωγής.

### 2.11.3. Αντιβιοτικά για ανθεκτικά στις καρβαπενέμες Gram(-) μικρόβια

Τα ανθεκτικά στις καρβαπενέμες Gram-αρνητικά βακτήρια είναι συνήθως ανθεκτικά σε πλειάδα άλλων αντιβιοτικών, συμπεριλαμβανομένων των

περισσότερων από τα β-λακταμικά και των φθοριοκινολονών, λόγω αφενός της δράσης αυτής καθ'εαυτής των ενζύμων που υδρολύουν τις καρβαπενέμες αλλά και της συμμεταφοράς, σε γενετικά στοιχεία όπως τα πλασμίδια και τα ιντεγκρόνια, γονιδίων αντοχής προς άλλες κατηγορίες αντιβιοτικών (95). Αντιβιοτικά που μπορεί να παραμένουν δραστικά έναντι των ανθεκτικών στις καρβαπενέμες Gram-αρνητικών βακτηρίων, είναι οι πολυμυξίνες, η τιγκεκυκλίνη, ορισμένες αμινογλυκοσίδες και η φωσφομυκίνη προκειμένου για τα εντεροβακτηριακά, οι πολυμυξίνες, η αζτρεονάμη και σπανίως η φωσφομυκίνη για την *P. aeruginosa* και οι πολυμυξίνες, η τιγκεκυκλίνη και η σουλμπακτάμη για το *A. baumannii*.

Τα εναλλακτικά των καρβαπενεμών αντιβιοτικά για τα Gram-αρνητικά έχουν ορισμένα μειονεκτήματα, που μπορεί να αφορούν τις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές τους ιδιότητες, την ασφάλειά τους και την πιθανότητα εμφάνισης αντοχής κατά τη διάρκεια της θεραπείας, με αποτέλεσμα να θεωρούνται από πολλούς ως υποδεέστερες θεραπευτικές επιλογές, σύμφωνα και με τα δεδομένα συγκριτικών μελετών παρατήρησης.

#### **2.11.3.1. Κολιστίνη**

Η κολιστίνη έχει ιδιαίτερα σύνθετη φαρμακοκινητική, καθώς χορηγείται ως προφάρμακο που υδρολύεται στο δραστικό φάρμακο με ρυθμό και σε βαθμό που δεν είναι επακριβώς καθορισμένοι, με αποτέλεσμα η κατάλληλη δοσολογία να αποτελεί ακόμα αντικείμενο έντονης ερευνητικής δραστηριότητας (96). Λόγω της δυνητικής νεφροτοξικότητας, το θεραπευτικό εύρος της είναι στενό. Το πρόβλημα της καθυστερημένης επίτευξης θεραπευτικών επιπέδων αντιμετωπίζεται πλέον με την χορήγηση δόσεων φόρτισης (97,98), όμως η καθυστέρηση εφαρμογής επιτυχούς θεραπείας σε σοβαρή σήψη, ακόμα και για διάστημα μιας ώρας, σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα (99).

Μια από τις πρώτες σημαντικές κλινικές μελέτες που εξέτασε τη χρήση της κολιστίνης ως θεραπεία τελευταίας εκλογής έναντι διαφόρων κατηγοριών νοσοκομειακών λοιμώξεων από *P. aeruginosa* και *A. baumannii* που διατηρούσαν ευαισθησία μόνο στην κολιστίνη, προέρχεται από ένα κέντρο στη Βραζιλία (100). Καλή ανταπόκριση παρατηρήθηκε σε 58% των ασθενών, αλλά νεφροτοξικότητα αναπτύχθηκε σε 27% όσων είχαν αρχικά φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Μόνο 5 εκ των 20 ασθενών με πνευμονία, είχαν καλή ανταπόκριση.

Στον ελληνικό χώρο, μια πολυκεντρική μελέτη σε 19 μονάδες εντατικής θεραπείας κατά τα έτη 2009-2010, με αναδρομική συλλογή δεδομένων για το πρώτο μισό και προοπτική συλλογή για το δεύτερο μισό της μελέτης, εξέτασε την κλινική έκβαση και τη θνητότητα 127 ασθενών με λοίμωξη από ανθεκτική στις καρβαπενέμες *K. pneumoniae* ανάλογα με τα θεραπευτικά σχήματα που είχαν λάβει (101). Τα πιο συχνά είδη λοιμώξεων ήταν η βακτηριαμία που σχετίζεται με κεντρικό φλεβικό καθετήρα και η πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα (30,7% και

27,6%, αντίστοιχα). Η θεραπεία με σχήμα στο οποίο περιλαμβανόταν κολιστίνη σχετίστηκε στην πολυπαραγοντική ανάλυση με μεγαλύτερη πιθανότητα κλινικής ανταπόκρισης στις 14 ημέρες (62.5% έναντι 43.5% για τα σχήματα χωρίς κολιστίνη,  $p=0.013$ ).

Μια προοπτική μελέτη από ένα κέντρο στο Ισραήλ προσπάθησε να απαντήσει στο ερώτημα αν η θεραπεία με ενδοφλέβια κολιστίνη για ανθεκτικά στις καρβαπενέμες Gram-αρνητικά βακτήρια είναι υποδεέστερη της θεραπείας με β-λακταμικά αντιβιοτικά για ευαίσθητα βακτήρια (102). Τα συγκρινόμενα με την κολιστίνη αντιβιοτικά ήταν οι καρβαπενέμες (μεροπενέμη και ιμιπενέμη) και η αμπικιλίνη-σουλμπακτάμη. Με βάση την πολιτική περιορισμού της χρήσης αντιβιοτικών του κέντρου, οι καρβαπενέμες χρησιμοποιούνταν κυρίως για λοιμώξεις από Gram-αρνητικά βακτήρια με αντοχή στις κεφαλοσπορίνες και άλλα αντιβιοτικά στενότερου φάσματος (όπως για παράδειγμα αυτά που παράγουν ESBL), ενώ η αμπικιλίνη-σουλμπακτάμη προτεινόταν κυρίως για λοιμώξεις από πολυανθεκτικό *A. baumannii*. Συνολικά μελετήθηκαν 495 ασθενείς. Αν και υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων, όπως μεγαλύτερη ηλικία και υπέρ-αντιπροσώπευση των ασθενών που ευρίσκονταν υπό μηχανικό αερισμό ή είχαν λοίμωξη από *K. pneumoniae* στην ομάδα της κολιστίνης, οι σταθμισμένες αναλύσεις έδειξαν μεγαλύτερη θνητότητα στις 30 ημέρες για την υποομάδα των 220 ασθενών με βακτηριαιμία που έλαβαν κολιστίνη (OR 1,99, OR 1,06-3,77) καθώς και υψηλότερο ποσοστό νεφροτοξικότητας (15,1% έναντι 6,6%,  $p = 0,007$ , τη δεύτερη εβδομάδα θεραπείας). Πρέπει να σημειωθεί ότι η μέση ημερήσια δόση της κολιστίνης ήταν 6 εκ MU, ενώ δεν χρησιμοποιήθηκε δόση φόρτισης.

Μια αναδρομική μελέτη, εξέτασε το ίδιο ερώτημα σε ασθενείς με πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα συγκρίνοντας εξομοιωμένους ασθενείς που έλαβαν κολιστίνη ή ιμιπενέμη (60 ασθενείς σε κάθε σκέλος) (103). Σε αυτήν τη μελέτη, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές όσον αφορά την κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια.

### **2.11.3.2. Τιγκεκυκλίνη**

Ένα από τα κύρια μειονεκτήματα της τιγκεκυκλίνης είναι ότι δεν επιτυγχάνει επαρκή επίπεδα στον ορό του αίματος (104). Γίνεται προσπάθεια αυτό να ξεπεραστεί με τη χορήγηση (υπερ)διπλάσιων δόσεων από τις εγκεκριμένες στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς (105,106). Λόγω όμως του μεγάλου όγκου κατανομής του φαρμάκου, τα επίπεδα στον ορό του αίματος μειώνονται τάχιστα. Η μετα-ανάλυση συγκριτικών δοκιμών από το FDA (Food and Drug Administration) έχει δείξει ότι η χρήση τιγκεκυκλίνης σε σοβαρές λοιμώξεις σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα κατά περίπου 1%, σε σχέση με τα συγκρινόμενα αντιβιοτικά, με αποτέλεσμα τη σύσταση για αποφυγή της χρήσης της όταν υπάρχουν άλλες θεραπευτικές επιλογές (107). Μια τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή για τη θεραπεία της νοσοκομειακής πνευμονίας με τιγκεκυκλίνη έναντι ιμιπενέμης-σιλαστατίνης,

έδειξε ότι η τιγκεκυκλίνη είχε μικρότερη αποτελεσματικότητα (108). Αυτό μπορεί να οφείλεται σε μικρότερη του επιθυμητού διείσδυση της τιγκεκυκλίνης στους πνεύμονες και ενδεχομένως θα μπορούσε τουλάχιστον μερικώς να ξεπεραστεί με τη χορήγηση μεγαλύτερης δοσολογίας, όπως έχει φανεί σε προκαταρκτικές μελέτες (106).

#### **2.11.3.3. Αμινογλυκοσίδες**

Για τις αμινογλυκοσίδες, όπως η γενταμικίνη και η αμικασίνη, δεν υπάρχει τεκμηρίωση ως προς την αποτελεσματικότητα τους ως μονοθεραπεία για σοβαρές λοιμώξεις από Gram-αρνητικά βακτήρια (109,110). Εξάιρεση ίσως αποτελεί η χρήση τους για οξεία πυελονεφρίτιδα, με ή χωρίς σύνοδο βακτηριαμία, από εντεροβακτηριακά όπως η *Escherichia coli*. Μελέτες όμως που είχαν γίνει τις δεκαετίες του 1960 και 1970 είχαν δείξει ότι μειονεκτούν ως προς την κλινική τους αποτελεσματικότητα έναντι των β-λακταμικών αντιβιοτικών για βακτηριαμία από *P. aeruginosa* ή βακτηριαμία σε ουδετεροπενικούς ασθενείς. Έκτοτε, η χρήση τους έχει βελτιστοποιηθεί με τη χορήγηση τους σε συγκεντρωμένες δόσεις (π.χ., άπαξ έναντι τριών δόσεων ημερησίως), καθώς και με την χορήγηση μεγαλύτερης συνολικής ημερήσιας δόσης (111). Αν και αυτή η πρακτική μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο νεφροτοξικότητας (ή ωτοτοξικότητας επί παρατεινόμενης χορήγησης), η παρακολούθηση των επιπέδων τους στο αίμα προσδίδει σχετική ασφάλεια.

#### **2.11.3.4. Φωσφομυκίνη**

Η φωσφομυκίνη είναι ένα αντιβιοτικό που παραδοσιακά χρησιμοποιούνταν από του στόματος για τη θεραπεία της κυστίτιδας σε γυναίκες, αλλά σε ορισμένες χώρες υπάρχει συσσωρευμένη εμπειρία από ενδοφλέβια χρήση της για μεγάλη ποικιλία συστηματικών λοιμώξεων (112). Η αχίλλειος πτέρνα του φαρμάκου είναι ο υψηλός ρυθμός αυτόματων μεταλλάξεων, με αποτέλεσμα αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης αντοχής κατά τη θεραπεία (113,114). Για τον λόγο αυτό, προτείνεται η φωσφομυκίνη να χρησιμοποιείται για σοβαρές λοιμώξεις σε συνδυασμό με τουλάχιστον ένα άλλο δραστικό αντιβιοτικό.

#### **2.11.3.5. β-Λακταμικά αντιβιοτικά**

Η σουλμπακτάμη, που είναι ένας β-λακταμικός αναστολέας των β-λακταμασών, παρουσιάζει δραστηριότητα *in vitro* έναντι του *A. baumannii*. Στη χώρα μας όμως, δεν κυκλοφορεί ως ξεχωριστό σκεύασμα, αλλά μόνο σε συνδυασμό με αμπικιλλίνη. Τα περισσότερα στελέχη *A. baumannii* είναι ανθεκτικά ή έχουν ενδιάμεση ευαισθησία στην αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη και δεν υπάρχει αρκετή εμπειρία από τη χρήση του συνδυασμού έναντι σοβαρών λοιμώξεων από *A. baumannii*. Παρά ταύτα, υπάρχουν δεδομένα ότι η χορήγηση ιδιαίτερα υψηλών δόσεων του φαρμάκου μπορεί να οδηγήσει σε ικανοποιητικά ποσοστά κλινικής

αποτελεσματικότητας σε περιπτώσεις πνευμονίας από ανθεκτικά στελέχη *A. baumannii* (115,116).

Η αζτρεονάμη, μία μονομπακτάμη, δεν υδρολύεται από τις μεταλλο-β-λακταμάσες, όπως η VIP και η NDM. Το πρόβλημα είναι ότι στελέχη *P. aeruginosa* ή *K. pneumoniae* που παράγουν μέταλλο-β-λακταμάσες συχνά εκφράζουν και άλλα γονίδια αντοχής, όπως τα ESBL, που προσδίδουν αντοχή στην αζτρεονάμη. Θεωρητικά, αυτό το πρόβλημα θα μπορούσε να ξεπεραστεί με τον συνδυασμό αζτρεονάμης με αναστολείς των ευρέως φάσματος β-λακταμασών.

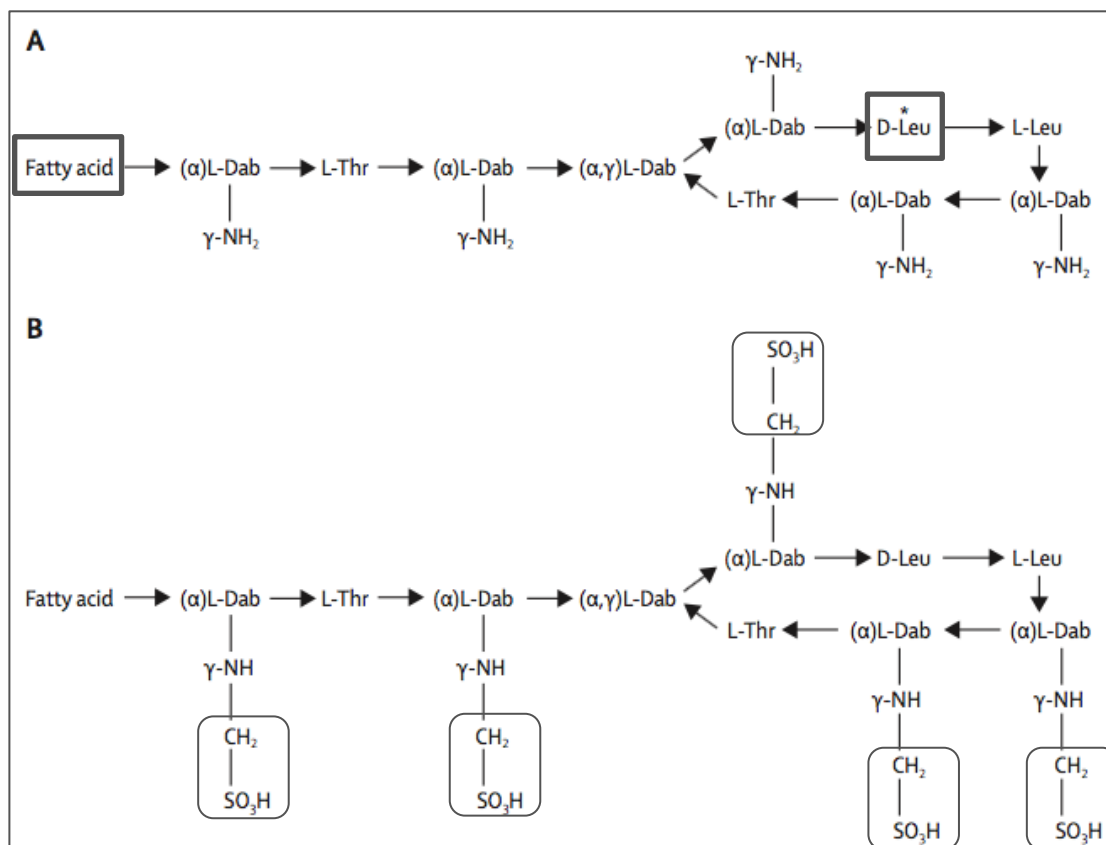
#### **2.11.3.6. Χρήση καρβαπενεμών**

Οι καρβαπενέμες (ιδίως η μεροπενέμη) έχει φανεί ότι διατηρούν ικανοποιητική αντιμικροβιακή δραστηριότητα σε στελέχη Gram-αρνητικών βακτηρίων με χαμηλό βαθμό αντοχής, δηλαδή με ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση έως 8 mg/L (117). Η κλινική τους αποτελεσματικότητα μπορεί να βελτιστοποιηθεί αν χορηγηθούν στις μέγιστες δυνατές δόσεις και σε παρατεταμένη έγχυση (118). Αυτή η μέθοδος χορήγησης οδηγεί σε μεγιστοποίηση του χρονικού διαστήματος που η συγκέντρωση του ελεύθερου φαρμάκου στον ορό του αίματος είναι μεγαλύτερη από την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση του παθογόνου βακτηρίου, ώστε να αυξάνεται η πιθανότητα επίτευξης του σχετικού φαρμακοδυναμικού στόχου (119). Κλινικές μελέτες, κυρίως για τη βακτηριαμία από *K. pneumoniae* που παράγει καρβαπενεμάση, έχουν δείξει ότι ο συνδυασμός καρβαπενέμης με ένα τουλάχιστον *in vitro* δραστικό αντιβιοτικό, όταν ο βαθμός αντοχής στις καρβαπενέμες είναι χαμηλός, οδηγεί σε καλά θεραπευτικά αποτελέσματα σε σχέση με τις άλλες θεραπευτικές επιλογές (120).

### **3. ΚΟΛΙΣΤΙΝΗ**

Η κολιστίνη είναι ένα αντιβιοτικό της ομάδας των πολυμυξινών (συγκεκριμένα, η πολυμυξίνη E). Είναι ένα κατιονικό κυκλικό πολυπεπίδιο (συγκεκριμένα, δεκαπεπίδιο). Ακριβέστερα, αποτελεί μίγμα κυκλικών λιποπεπτιδίων, τα κυριότερα από τα οποία είναι η κολιστίνη A και η κολιστίνη B (διαφορετικά, πολυμυξίνη E1 και πολυμυξίνη E2, αντίστοιχα). Η κολιστίνη A και η κολιστίνη B διαφέρουν μόνο ως προς το λιπαρό οξύ του μορίου τους (6-μεθυλοκτανοϊκό οξύ και 6-μεθυλεπτανοϊκό οξύ, αντίστοιχα) (121). Δεν έχουν γνωστή διαφορά ως προς την αντιμικροβιακή τους δραστηριότητα (122). Τα διάφορα φαρμακευτικά σκευάσματα κολιστίνης μπορεί να διαφέρουν ως προς τη σύσταση τους σε κολιστίνη A και κολιστίνη B. Ένα άλλο μέλος της ομάδας των πολυμυξινών που χρησιμοποιείται στη θεραπευτική είναι η πολυμυξίνη B, που αντίστοιχα διακρίνεται σε πολυμυξίνη B1 και πολυμυξίνη B2. Η πολυμυξίνη B διαφέρει από την κολιστίνη ως προς ένα αμινοξύ στην αλυσίδα τους (D-φαινυλαλανίνη για την πρώτη έναντι D-λευκίνης για τη δεύτερη). Η χημική δομή των πολυμυξινών φαίνεται στην Εικόνα

1.



**Εικόνα 1.**

(A) Χημική δομή της κολιστίνης A και B και της πολυμυξίνης B1 και B2. Στην πολυμυξίνη B, D-Phe (φαινυλαλανίνη) αντικαθιστά τη D-Leu (λευκίνη) που βρίσκεται σε πλαίσιο. Λιπαρό οξύ (fatty acid σε πλαίσιο): 6-μεθυλ-οκτανοϊκό οξύ για την κολιστίνη A και 6-μεθυλ-επτανοϊκό οξύ για την κολιστίνη B.

(B) Χημική δομή της νατριούχου κολιστιμεθάτης (colistimethate sodium) A και B. Σε πλαίσιο φαίνονται τα σημεία όπου οι αμινομάδες μπορούν να αντικατασταθούν από μεθανοσουλφονικές ομάδες.

Προσαρμογή από την αναφορά 133.

Η κολιστίνη είναι διαθέσιμη σε 2 μορφές, την θειϊκή κολιστίνη (colistin sulphate) και η νατριούχος κολιστιμεθάτη (colistimethate sodium). Η θειϊκή κολιστίνη είναι πολύ τοξική και για τον λόγο αυτό δεν χορηγείται ενδοφλεβίως, αλλά μόνο από το στόμα (χωρίς να απορροφάται) ή για τοπική χρήση. Το colistimethate sodium είναι η μορφή που μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλεβίως λόγω μικρότερης τοξικότητας. Είναι ένα μη δραστικό προφάρμακο, που υδρολύεται στη θερμοκρασία του ανθρωπίνου σώματος και του περιβάλλοντος σε κολιστίνη (Α και Β). Το colistimethate sodium προκύπτει από προσθήκη μεθανοσουλφονικών ομάδων στις αμινομάδες του διαμινοβουτυρικού οξέος που υπάρχουν στο μόριο της κολιστίνης (123). Αυτή η προσθήκη μπορεί να γίνει σε 5 διαφορετικά σημεία του μορίου (Εικόνα 1). Έτσι για κάθε μόριο μπορούν να προκύψουν 32 (2<sup>5</sup>) διαφορετικοί συνδυασμοί, ανάλογα με το αν σε κάθε μια από τις 5 θέσεις υπάρχει μεθανοσουλφονική ομάδα ή όχι. Έτσι το colistimethate sodium μάλλον είναι στην πραγματικότητα ένα σύνθετο μίγμα διαφόρων μεθανοσουλφονικών παραγώγων της κολιστίνης. Το colistimethate sodium είναι πολυανιονικό μόριο (σε αντίθεση με την κολιστίνη που είναι πολυκατιονικό). Μπορεί να χορηγηθεί και ως εισπνεόμενο αντιβιοτικό καθώς και ενδοκοιλιακά ή ενδοραχιαίως στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

Στο κείμενο αυτό, ο όρος κολιστίνη θα χρησιμοποιείται για την αναφορά γενικά στο φάρμακο κολιστίνη ή ειδικότερα στη δραστική κολιστίνη, ενώ ο όρος colistimethate sodium θα χρησιμοποιείται όπου χρειάζεται διάκριση για το προφάρμακο αυτό (κυρίως κατά την αναφορά σε φαρμακοκινητικά ή φαρμακοδυναμικά δεδομένα).

### 3.1. Ιστορική αναδρομή

Οι πολυμυξίνες ως ομάδα αντιβιοτικών ανακαλύφθηκαν για πρώτη φορά το 1947 (124). Η κολιστίνη απομονώθηκε ως προϊόν ζύμωσης του *Bacillus (Paenibacillus) polymyxa* var. *colistinus* από τον Ιάπωνα επιστήμονα Κογαμα (125). Έγινε διαθέσιμη για κλινική χρήση το 1959 (126). Με την εισαγωγή στη θεραπευτική αμινογλυκοσιδών και β-λακταμικών αντιβιοτικών με αντιψευδομοναδική δράση εγκαταλείφθηκε λόγω των προβλημάτων νεφροτοξικότητας που εμφάνιζε. Άρχισε να χρησιμοποιείται εκ νέου κατά τα τέλη της δεκαετίας του 1990, ως έσχατη λύση έναντι λοιμώξεων από βακτηριακά στελέχη που είχαν αναπτύξει αντοχή στα λοιπά διαθέσιμα αντιβιοτικά.

Ως παλιό φάρμακο, δεν είχε περάσει τις διαδικασίες έγκρισης προς κυκλοφορία που απαιτούνται για τα σύγχρονα αντιβιοτικά. Ως εκ τούτου η γνώση για τις ιδιότητες της καθώς και για την κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της δεν ήταν αντίστοιχη των πιο πρόσφατων αντιβιοτικών. Για την “εκ νέου ανακάλυψη” της κολιστίνης, και των πολυμυξινών εν γένει, βοήθησαν προσεκτικές



ανασκοπήσεις της υπάρχουσας γνώσης και κριτική αξιολόγηση των διαθέσιμων δεδομένων (121,127). Οι γνώσεις αυτές εμπλουτίστηκαν και συμπληρώθηκαν από νέες *in vitro* και *in vivo* μελέτες, καθώς και από αναφορές από τη σύγχρονη κλινική χρήση των πολυμυξινών σε διάφορα κέντρα ανά τον κόσμο. Πάρα ταύτα, δεδομένα από μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές προς το παρόν δεν υπάρχουν (128).

### **3.2. Αντιμικροβιακό φάσμα**

Η κολιστίνη είναι δραστική έναντι Gram-αρνητικών βακτηρίων και ειδικότερα έναντι των περισσότερων από τα *Enterobacteriaceae* (συμπεριλαμβανομένων των *Escherichia coli*, ειδών *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella* και *Citrobacter*) καθώς και ορισμένων μη ζυμώντων τη γλυκόζη, όπως η *P. aeruginosa* και τα είδη *Acinetobacter*. Έχει καλή δραστικότητα έναντι των ειδών *Enterobacter* και *S. maltophilia* (με ποσοστά ευαισθησίας περίπου 80%) και μέτρια δραστικότητα έναντι των ειδών *Haemophilus* (129,130). Ενδογενή αντοχή στις πολυμυξίνες παρουσιάζουν τα είδη *Proteus*, η *Providencia* και η *Morganella morganii*, όπως επίσης η *Serratia marcescens*, το σύμπλεγμα *Burkholderia cepacia* και η *Elizabethkingia meningoseptica* (131). Η κολιστίνη έχει κακή δραστικότητα έναντι των ειδών *Moraxella*, *Helicobacter*, *Campylobacter*, *Vibrio*, *Brucella*, *Aeromonas*, *Neisseria*, και *Edwardsiella*. Δεν έχει αντιμικροβιακή δραστικότητα έναντι των Gram-θετικών βακτηρίων και των αναερόβιων βακτηρίων (132).

### **3.3. Μηχανισμοί δράσης**

Η κολιστίνη είναι ένα κατιονικό πολυπεπτίδιο που δρα συνδεδεμένο με το λιπίδιο A του λιποπολυσακχαριδίου της εξωτερικής μεμβράνης των Gram-αρνητικών βακτηρίων (που είναι ανιονικό), εκτοπίζοντας ιόντα μαγνησίου και ασβεστίου. Το μόριο της κολιστίνης έχει υδρόφιλες και λιπόφιλες πλευρικές ομάδες. Η αλληλεπίδραση των ομάδων αυτών με την εξωτερική μεμβράνη έχει δράση ως απορρυπαντικού με αποτέλεσμα τη διαταραχή της μεμβράνης, την αύξηση της διαπερατότητας της, τη διαφυγή κυτταρικού περιεχομένου και τον θάνατο του βακτηριακού κυττάρου (121). Οι ακριβείς μηχανισμοί όμως με τους οποίους επέρχεται η βακτηριοκτόνος δράση του φαρμάκου χρήζουν περαιτέρω αποσαφήνισης (133).

### **3.4. Φαρμακοκινητική**

Η κολιστίνη και το προφάρμακο colistimethate sodium, έχουν ιδιαίτερα σύνθετες φαρμακοκινητικές ιδιότητες. Οι ιδιότητες αυτές έχουν μελετηθεί με μεγαλύτερη ακρίβεια τα τελευταία έτη, με την ανάπτυξη αναλυτικών μεθόδων μεγαλύτερης ακριβείας για τον προσδιορισμό των επιπέδων των ουσιών αυτών σε βιολογικά δείγματα. Οι σύγχρονες μέθοδοι βασίζονται στην υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης (με αντίστροφη φάση ή διαδοχική φασματομετρία μάζας) (134). Οι παλαιότερες μέθοδοι στηρίζονταν στη μικροβιολογική δραστικότητα και δεν

μπορούσαν να διαχωρίσουν επαρκώς τη δραστική κολιστίνη από το προφάρμακο. Με τις παλαιότερες μεθόδους σημαντικό πρόβλημα ήταν η συνεχιζόμενη μετατροπή *ex vivo* του colistimethate sodium σε κολιστίνη (133).

Το colistimethate sodium υδρολύεται στον οργανισμό σε κολιστίνη Α και κολιστίνη Β. Σε αρουραίους, ένα μικρό μόνο ποσοστό (~7 – 16%) της χορηγούμενης δόσης του colistimethate sodium μετατρέπεται *in vivo* σε δραστική κολιστίνη (135). Το colistimethate sodium αποβάλλεται κατά κύριο λόγο (~60%) από τους νεφρούς, κατά ένα ποσοστό και με σωληναριακή απέκκριση (136). Αντιθέτως, η δραστική κολιστίνη παρουσιάζει εκτεταμένη σωληναριακή επαναρρόφηση και αποβάλλεται κατά κύριο λόγο από μη νεφρικές οδούς που δεν έχουν αποσαφηνισθεί (137). Πάρα ταύτα, το μισό περίπου της αποβαλλόμενης ποσότητας του φαρμάκου στα ούρα είναι με τη μορφή του colistimethate sodium και το υπόλοιπο μισό με τη μορφή της δραστικής κολιστίνης. Η κολιστίνη που ανιχνεύεται στα ούρα πιστεύεται ότι προέρχεται από την υδρόλυση του colistimethate sodium σε δραστική κολιστίνη στα νεφρικά σωληνάκια και την υδρόλυση του στην ουροδόχο κύστη ή ακόμα και στο δοχείο συλλογής των ούρων (136). Σημαντική δέσμευση της κολιστίνης έχει βρεθεί σε ιστούς όπως οι νεφροί, το ήπαρ, οι πνεύμονες, η καρδιά, ο εγκέφαλος και οι σκελετικοί μύες. Ειδικότερα, η κολιστίνη δεσμεύεται σε φωσφολιπίδια των κυτταρικών μεμβρανών και είναι σε αυτή την κατάσταση αδρανής (138,139).

Ο χρόνος ημιζωής της κολιστίνης στον ορό φαίνεται ότι είναι μεγαλύτερος από όσο πιστευόταν παλαιότερα, 9 με 14,4 ώρες (97,140) ή ακόμα και 18,5 ώρες σύμφωνα με νεότερα δεδομένα (98). Άλλες όμως πρόσφατες μελέτες έχουν δώσει αποτελέσματα τα οποία δεν συμφωνούν ιδιαίτερα με τα παραπάνω, με χρόνο ημισείας ζωής της κολιστίνης στο πλάσμα μεταξύ 3,1-5,9 ωρών (141,142). Η πλειοψηφία των σχετικών μελετών συμφωνούν ότι ο χρόνος ημιζωής αυξάνεται στη νεφρική ανεπάρκεια, λόγω καθυστερημένης αποβολής του colistimethate sodium, που προλαβαίνει έτσι να υδρολυθεί σε κολιστίνη (140). Προκαταρκτικές μελέτες είχαν δείξει ότι η κολιστίνη Α και η κολιστίνη Β έχουν διαφορετικές ιδιότητες όσον αφορά την πρωτεϊνική σύνδεση, εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση για την πρώτη και σταθερή (κατά μέσο όρο 43%) για τη δεύτερη (98). Σύμφωνα με νεότερα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε πειραματικά μοντέλα λοίμωξης με πιο αξιόπιστη μεθοδολογία, το ποσοστό της μη συνδεδεμένης με πρωτεΐνες δραστικής κολιστίνης στο πλάσμα είναι 8,4% και δεν εξαρτάται από τη συγκέντρωση της (143). Παρά ταύτα, στους ανθρώπους το ποσοστό της μη συνδεδεμένης (ελεύθερης) κολιστίνης στο πλάσμα έχει φανεί ότι είναι αρκετές φορές μεγαλύτερο, περίπου 50% (143).

Νεότερες φαρμακοκινητικές μελέτες έχουν καταδείξει ότι η επίτευξη σταθερών επιπέδων δραστικής κολιστίνης στον ορό καθυστερεί αρκετά (4-5 περιόδους ημιζωής), διάστημα που μπορεί να μειωθεί αν χορηγηθεί δόση φόρτισης του colistimethate sodium. Ακόμη κι έτσι, τα επίπεδα της κολιστίνης (συνδεδεμένης και μη συνδεδεμένης με πρωτεΐνες) που επιτυγχάνονται είναι κατά μέσο όρο κοντά

στα όρια ευαισθησίας του φαρμάκου (2,3 και 2,36 mg/L σε 2 σχετικές μελέτες, αντίστοιχα) (97,98). Υπάρχει όμως σημαντική μεταβλητότητα από ασθενή σε ασθενή (140). Ιδιαίτερη δυσκολία επίτευξης θεραπευτικών επιπέδων κολιστίνης έχει παρατηρηθεί για ασθενείς με υψηλή κάθαρση κρεατινίνης (>80 ml/min) και ιδιαίτερα σε αυτούς με υπερδιήθηση, φαινόμενο όχι σπάνιο στα αρχικά στάδια της σήψης (96). Αυτό οφείλεται στην ταχύτερη αποβολή του colistimethate sodium από τους νεφρούς, με συνέπεια να μην υπάρχει επαρκής χρόνος για την υδρόλυση του στον ορό σε δραστική κολιστίνη. Μεγάλη μεταβλητότητα έχει παρατηρηθεί στα επίπεδα της κολιστίνης κατά την επίτευξη σταθερής κατάστασης (steady state) στον ορό, σε ασθενείς που βρίσκονται σε κρίσιμη κατάσταση. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις που παρατηρήθηκαν σε τέτοιους ασθενείς με διατηρημένη νεφρική λειτουργία σε 2 σχετικές μελέτες ήταν 1,15-5,14 mg/L και 0,68-4,65 mg/L, αντίστοιχα (141,144).

#### **3.4.1. Διείσδυση στον πνευμονικό ιστό**

Η κατανομή της ενδοφλέβιας κολιστίνης στους πνεύμονες δεν έχει επαρκώς διασαφηνισθεί. Σε ένα πειραματικό μοντέλο πνευμονίας από *P. aeruginosa* σε χοιρίδια που αερίζονταν μηχανικά, χορηγήθηκε νεφελοποιημένο ή ενδοφλέβιο colistimethate sodium σε αντίστοιχες δόσεις (145), λαμβάνοντας υπόψιν ένα συντελεστή 40% για την εξωπνευμονική εναπόθεση της κολιστίνης (145). Τα πειραματόζωα θανατώθηκαν μετά από 24 ώρες θεραπείας. Μετά την ενδοφλέβιο χορήγηση, δεν ανιχνεύθηκε καθόλου δραστική κολιστίνη στα υποϋπεζωκοτικά τμήματα των πνευμόνων που εξετάστηκαν. Αντιθέτως, τα πειραματόζωα που έλαβαν νεφελοποιημένο colistimethate sodium, είχαν διάμεση ιστική συγκέντρωση κολιστίνης 2,8 μg/g.

Μια κλινική μελέτη εξέτασε τη φαρμακοκινητική της ενδοφλέβιας κολιστίνης στο πλάσμα και τους πνεύμονες σε 13 ασθενείς με πνευμονία σχετιζόμενη με αναπνευστήρα. Οι ασθενείς έλαβαν για θεραπεία 2 MIU colistimethate sodium ενδοφλέβια τρεις ημερησίως (141). Μετά από τουλάχιστον 2 ημέρες θεραπείας και 2 ώρες μετά από την έναρξη της τελευταίας ενδοφλέβιας χορήγησης του colistimethate sodium, έγινε λήψη βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος. Σε σταθερή κατάσταση, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της κολιστίνης στο πλάσμα ήταν  $2.21 \pm 1.08$  mg/L. Ο χρόνος για την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης ήταν 1 ώρα. Στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα, τα επίπεδα της δραστικής κολιστίνης ήταν μη ανιχνεύσιμα. Αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στο γεγονός ότι το χαμηλότερο όριο ανίχνευσής της κολιστίνης στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα μπορεί να ήταν πολύ χαμηλό δεδομένου ότι το υγρό που επαλείφει τις κυψελίδες (endothelial lining fluid) αραιώνεται σε σημαντικό βαθμό με το έκπλυμα (146). Εναλλακτικά, μπορεί η κολιστίνη που κατανέμεται στους πνεύμονες να δεσμεύεται ισχυρά στο παρέγχυμα, παρά να διαλύεται στο υγρό που επαλείφει τις κυψελίδες (138).

Αντιθέτως, σύμφωνα με μια αναφορά από ελληνικό νοσοκομείο, σε δυο ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με ενδοφλέβια κολιστίνη για πνευμονία που

σχετίζεται με αναπνευστήρα, ανιχνεύθηκαν υψηλές συγκεντρώσεις κολιστίνης στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (147). Οι ασθενείς ελάμβαναν θεραπεία με ενδοφλέβιο colistimethate sodium σε δόση 3 MIU τρεις ημερησίως για 12 και 4 ημέρες, αντίστοιχα. Η λήψη βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος έγινε 1,5 και 4 ώρες μετά το τέλος της έγχυσης του colistimethate sodium. Η μέτρηση των επιπέδων της κολιστίνης έγινε με υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης. Οι συγκεντρώσεις της κολιστίνης στον ορό ήταν 2,85 και 3,48 mg/L, αντίστοιχα. Οι συγκεντρώσεις της κολιστίνης στο υγρό που επαλείφει τις κυψελίδες υπολογίστηκαν σε 4,84 και 25,82 mg/L, αντίστοιχα, που ήταν πολλαπλάσιες των συγκεντρώσεων του ορού. Οι πολύ υψηλές συγκεντρώσεις στον δεύτερο ασθενή, στον οποίο η δειγματοληψία έγινε 4 ώρες μετά το τέλος της ενδοφλέβιας χορήγησης, θα μπορούσαν να αποδοθούν σε χρονική υστέρηση επίτευξης των μέγιστων συγκεντρώσεων στο υγρό που επαλείφει τις κυψελίδες σε σχέση με τον ορό.

### 3.5. Φαρμακοδυναμική

*In vitro*, η κολιστίνη εμφανίζει ταχεία βακτηριοκτόνο δράση (μείωση της συγκέντρωσης του βακτηριακού ενοφθαλμίσματος κατά τουλάχιστον 2 log<sub>10</sub>) έναντι βακτηρίων όπως η *P. aeruginosa*, το *A. baumannii* και η *K. pneumoniae* (135). Παρά ταύτα, επανανάπτυξη των στελεχών παρατηρείται κατά κανόνα στις 24 ώρες. Αυτό έχει αποδοθεί στο φαινόμενο της ετεροαντοχής, δηλαδή στην ύπαρξη στον αρχικό βακτηριακό πληθυσμό ενός μικρού υποπληθυσμού που παρουσιάζει αντοχή και δεν μπορεί να ανιχνευθεί με τις συνήθεις μικροβιολογικές μεθόδους για τον έλεγχο ευαισθησίας (αλλά χρειάζεται μεθόδους όπως ανάλυση του προφίλ του βακτηριακού πληθυσμού - population analysis profile) (148,149).

Μια άλλη εξήγηση αυτού του φαινομένου είναι ο μηχανισμός της προσαρμοστικής αντοχής (adaptive resistance) (150). Η προσαρμοστική αντοχή είναι ένας αυτορυθμιζόμενος μηχανισμός του κυττάρου που χαρακτηρίζεται από επαγωγή μηχανισμών αντοχής κατά την έκθεση στο αντιβιοτικό και τη μεταστροφή σε ευαίσθητο φαινότυπο μετά την απομάκρυνση της επίδρασης του αντιβιοτικού. Δεν υπεισέρχονται μηχανισμοί μεταλλαγών στο γενετικό υλικό. Έχει ως σκοπό την προστασία του κυττάρου από την τοξική δράση του αντιβιοτικού και έχει παρατηρηθεί και στις αμινογλυκοσίδες (151). Φαίνεται ότι και οι δυο παραπάνω μηχανισμοί αντοχής στην κολιστίνη μπορεί να συνυπάρχουν (152).

Η αντιμικροβιακή δράση της κολιστίνης φαίνεται ότι είναι δοσοεξαρτώμενη (εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση). Ο φαρμακοδυναμικός δείκτης που καλύτερα συσχετίζεται με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας είναι ο λόγος της επιφάνειας εντός της καμπύλης συγκέντρωσης του μη συνδεδεμένου με τις πρωτεΐνες φαρμάκου προς την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (fAUC/MIC), σύμφωνα με πειραματικά δεδομένα (153). Η δραστηριότητα της κολιστίνης φαίνεται ότι επηρεάζεται από την επίδραση του βακτηριακού φορτίου (inoculum effect),

είναι δηλαδή μικρότερη όταν ο αριθμός των βακτηρίων είναι μεγαλύτερος (154). Η μετα-αντιβιοτική δράση (post-antibiotic effect) της κολιστίνης, δηλαδή η συνεχιζόμενη αντιμικροβιακή δράση μετά την απομάκρυνση του φαρμάκου, ποικίλει για διαφορετικά είδη και στελέχη βακτηρίων (149,149,155,156). Η αντιμικροβιακή δραστηριότητα της κολιστίνης είναι σημαντικά μικρότερη έναντι των βακτηρίων που έχουν σχηματίσει βιοϋμένια (biofilms), σε σχέση με τα πλαγκτονικά βακτηριακά κύτταρα. Συγκεκριμένα, απαιτείται μεγάλη συγκέντρωση του φαρμάκου για βακτηριοστατική επίδραση στα βιοϋμένια (157). Παράδειγμα λοιμώξεων με σχηματισμό βιοϋμενίου είναι οι πνευμονικές λοιμώξεις από *P. aeruginosa* σε ασθενείς με κυστική ίνωση.

### **3.6. Ανοσοτροποποιητική δράση**

Η ιδιότητα της κολιστίνης να δεσμεύεται στο λιποπολυσακχαρίδιο (της ενδοτοξίνης δηλαδή των Gram-αρνητικών βακτηρίων) μπορεί να είναι χρήσιμη για τη μείωση της ανοσολογικής απάντησης και τον περιορισμό της ενεργοποίησης του καταρράκτη της φλεγμονής στη σηπτική καταπληξία από Gram-αρνητικά βακτήρια. Αύξηση της ποσότητας του κυκλοφορούντος λιποπολυσακχαριδίου σημειώνεται και σε άλλες μορφές καταπληξίας ή βαριές κλινικές καταστάσεις. Η παραπάνω ιδιότητα των πολυμυξινών έχει βρει εφαρμογή στην κατασκευή φίλτρων με ίνες εμποτισμένες σε πολυμυξίνη Β (158). Αυτές οι συσκευές μπορούν να προσροφήσουν το λιποπολυσακχαρίδιο του αίματος, όταν συνδέονται με την κυκλοφορία του αίματος. Χρησιμοποιήθηκαν αρχικά στην Ιαπωνία, αλλά η χρήση τους έχει επεκταθεί και στη Δυτική Ευρώπη, μετά τα ευνοϊκά αποτελέσματα προκαταρκτικών κλινικών μελετών και τα θετικά ευρήματα σε σχετικές μετα-αναλύσεις (159).

### **3.7. Δοσολογία**

Η χορήγηση των αντιβιοτικών στην κατάλληλη δοσολογία σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς στη μονάδα εντατικής θεραπείας ενέχει αρκετές προκλήσεις. Οι ασθενείς με σοβαρή σήψη ή σηπτική καταπληξία, παρουσιάζουν αρχικά υπερδιήθηση διά των νεφρών και αυξημένο όγκο κατανομής λόγω αυξημένης διαπερατότητας των τριχοειδών και απώλειας υγρών προς τον εξωαγγειακό χώρο (160). Οι μεταβολές αυτές επηρεάζουν ιδιαίτερα τα υδρόφιλα αντιβιοτικά. Αυτό έχει σαν συνέπεια ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών να μην επιτυγχάνει τα επιθυμητά επίπεδα των αντιβιοτικών στον ορό του αίματος. Για παράδειγμα, σε μια σχετική πολυκεντρική μελέτη, 16% των ασθενών δεν είχαν επαρκή επίπεδα β-λακταμών, ώστε να επιτυγχάνεται ο συντηρητικός φαρμακοδυναμικός στόχος που τέθηκε (161).

Η κατάλληλη δοσολόγηση της κολιστίνης ενδοφλέβια σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς είναι ακόμα πιο δύσκολη λόγω της σύνθετης φαρμακοκινητικής της. Το

προφάρμακο colistimethate sodium υδρολύεται σταδιακά σε δραστική κολιστίνη σε διάστημα ωρών. Όμως ένα σημαντικό ποσοστό του διηθείται διά των νεφρών. Αντιθέτως, η δραστική κολιστίνη αποβάλλεται από τον οργανισμό από μη νεφρικές οδούς, που δεν έχουν επαρκώς διασαφηνιστεί.

Νεότερες φαρμακοκινητικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα της δραστικής κολιστίνης στον ορό του αίματος που επιτυγχάνονται με τη χορήγηση υψηλών δόσεων colistimethate sodium είναι μέτρια και κοντά στα όρια ευαισθησίας (2 mg/L) των σημαντικότερων παθογόνων βακτηρίων (97). Πέραν τούτου, υπάρχει σημαντική καθυστέρηση, περίπου δύο ημερών, για την επίτευξη σταθερών επιπέδων της δραστικής κολιστίνης. Αν και υπάρχουν αντικρουόμενα φαρμακοκινητικά δεδομένα, προτείνεται η χορήγηση δόσης φόρτισης της κολιστίνης, πρακτική που οδηγεί σε ταχύτερη επίτευξη σταθερών επιπέδων. Αυτή η πρακτική έχει δοκιμαστεί στην πράξη με καλά κλινικά αποτελέσματα και με αποδεκτή αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης νεφροτοξικότητας (162).

Λόγω της σύνθετης φαρμακοκινητικής της κολιστίνης, των δυσκολιών της σωστής δοσολόγησης υδρόφιλων αντιβιοτικών σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς και του επηρεασμού των επιπέδων της κολιστίνης από τη νεφρική λειτουργία, καθώς και του στενού θεραπευτικού της εύρους, νεότερες φαρμακοκινητικές μελέτες έχουν υποδείξει σύνθετες φόρμουλες για τον υπολογισμό της δοσολογίας της κολιστίνης, ανάλογα με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά κάθε ασθενούς (140,163). Παρά ταύτα, η επίτευξη ικανών επιπέδων στον ορό δεν είναι ιδιαίτερα πιθανή ακόμα και με τα σύγχρονα δοσολογικά σχήματα για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μεγαλύτερη από 80 ml/min (96). Σε τέτοιες περιπτώσεις, η ημερήσια δόση της κολιστίνης προτείνεται να ανέλθει υψηλότερα από τη μέγιστη εγκεκριμένη δόση στην Ευρώπη των 9 εκατομμυρίων μονάδων (163,164).

### **3.8. Κολιστίνη για την πνευμονία του αναπνευστήρα**

#### **3.8.1. *In vivo***

Διάφορες μελέτες σε πειραματικά μοντέλα λοίμωξης έχουν αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα της παρεντερικά χορηγούμενης κολιστίνης στη θεραπεία της πνευμονίας από βακτήρια όπως η *P. aeruginosa* και το *A. baumannii*. Αυτές οι μελέτες παρουσιάζουν ετερογένεια και τα αποτελέσματα τους ποικίλουν. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι μια μελέτη σε ουδετεροπενικά ποντίκια έδειξε πολύ μικρότερη αποτελεσματικότητα της θειικής κολιστίνης στο μοντέλο πνευμονίας (μετά από χορήγηση μολυσμένου αερολύματος) σε σχέση με το μοντέλο λοίμωξης του μηρού (143). Η μελέτη αυτή αφορούσε σε λοιμώξεις από τρία στελέχη *P. aeruginosa* και ισάριθμα στελέχη *A. baumannii*. Μείωση της μικροβιακής συγκέντρωσης κατά τουλάχιστον 2 log επιτεύχθηκε μόνο σε 2 στελέχη *P. aeruginosa* και ένα στέλεχος *A. baumannii*, ακόμα και με τη χρήση των μέγιστων

δόσεων της κολιστίνης που ήταν ανεκτές. Τα 2 στελέχη *A. baumannii* των οποίων το φορτίο δεν μειώθηκε είχαν ετεροαντοχή στην κολιστίνη.

Μια μελέτη με πειραματικό μοντέλο πνευμονίας από *P. aeruginosa* σε χοιρίδια που αερίζονταν μηχανικά, μετά από βρογχικό ενοφθαλμισμό, έδειξε ότι μόνο στο 28% των πνευμονικών τμημάτων επιτεύχθηκε μείωση του βακτηριακού φορτίου κατά τουλάχιστον 2 log μετά τη χορήγηση κολιστίνης ενδοφλεβίως (145).

### **3.8.2. Κλινικά δεδομένα**

Τα δεδομένα για τη συγκριτική αποτελεσματικότητα της κολιστίνης έναντι άλλων αντιβιοτικών, ως θεραπεία της πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά βακτήρια, προέρχονται από μικρές σχετικά μελέτες. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση συμπεριέλαβε έξι μελέτες που συνέκριναν την κολιστίνη (ενδοφλεβίως σε 5 μελέτες, μόνο με νεφελοποίηση σε 1 μελέτη) έναντι β-λακταμικών αντιβιοτικών (ιμιπενέμη-σιλαστατίνη σε 3 μελέτες, αμπικιλίνη/σουλμπακτάμη σε 2 μελέτες και διάφορα β-λακταμικά αντιβιοτικά στην υπόλοιπη μελέτη) (165). Δεν φάνηκε διαφορά όσον αφορά την κλινική ίαση (OR = 1.00, 95% CI 0.68–1.47, P = 0.99), ενώ δεν υπήρχε στατιστική ετερογένεια μεταξύ των μελετών. Επίσης, δεν φάνηκε διαφορά μεταξύ της κολιστίνης και των β-λακταμικών αντιβιοτικών όσον αφορά τη μικροβιολογική εκρίζωση, τη θνητότητα κατά τη νοσηλεία στη μονάδα εντατικής θεραπείας ή το νοσοκομείο, τη διάρκεια της νοσηλείας στη μονάδα καθώς και τη νεφροτοξικότητα. Παρόμοια ευρήματα παρατηρήθηκαν και σε μια μεταγενέστερη μετα-ανάλυση που συνέκρινε τη μονοθεραπεία με κολιστίνη έναντι άλλων αντιβιοτικών, ειδικά για την πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα και προκαλείται από *A. baumannii* (166).

Μια συστηματική ανασκόπηση μη συγκριτικών μελετών παρατήρησης για τη θεραπεία με ενδοφλέβια κολιστίνη ασθενών με πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα συνάδει με τα αποτελέσματα των συγκριτικών μελετών όσον αφορά την εκτίμηση για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της (167). Σύμφωνα με τα ευρήματα αυτής της ανασκόπησης, η εκτιμώμενη κλινική αποτελεσματικότητα της θεραπείας με ενδοφλέβια κολιστίνη για την πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα είναι 66% (95% CI 58-74%), η πιθανότητα μικροβιολογικής εκρίζωσης 46% (95% CI 36-57%), η νοσοκομειακή θνητότητα από κάθε αιτία 34% (95% CI 23-45%), η θνητότητα στη μονάδα εντατικής θεραπείας 29% (95% CI 15-42%), ενώ η πιθανότητα ανάπτυξης νεφροτοξικότητας 5.7% (95% CI 2-9%).

### **3.9. Μονοθεραπεία έναντι συνδυαστικής θεραπείας**

Για τη θεραπεία της βακτηριαμίας από *Klebsiella pneumoniae* που παράγει καρβαπενεμάσες έχει προταθεί η χρήση συνδυασμού δραστικών αντιβιοτικών. Αυτή η πρόταση στηρίζεται σε δεδομένα συγκριτικών μελετών παρατήρησης που δείχνουν ότι η μονοθεραπεία με αντιβιοτικά όπως η κολιστίνη, η τιγκεκυκλίνη ή οι αμινογλυκοσίδες σχετίζεται με χειρότερη επιβίωση (168). Μια μετα-ανάλυση επτά

τέτοιων μελετών έδειξε ότι η μονοθεραπεία με ενδοφλέβια κολιστίνη για τη βακτηριαμία από *K. pneumoniae* σχετιζόταν με μεγαλύτερη θνητότητα σε σχέση με τον συνδυασμό ενδοφλέβιας κολιστίνης με αμινογλυκοσίδη, τικκεκυκλίνη ή φωσφομυκίνη (169).

Η υπεροχή της συνδυαστικής θεραπείας έναντι της μονοθεραπείας με ενδοφλέβια κολιστίνη δεν έχει σαφώς δειχθεί για λοιμώξεις με ανθεκτικά στις καρβαπενέμες *A. baumannii* ή *P. aeruginosa* (170,171). Οι περισσότερες μελέτες για τέτοιες λοιμώξεις περιλαμβάνουν αρκετούς ασθενείς με πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα. Θα πρέπει όμως να σημειωθεί ότι ειδικά για λοιμώξεις από *P. aeruginosa*, ανεξάρτητα από το προφίλ ευαισθησίας, προτείνεται από πολλούς συνδυασμός αντιβιοτικών σε περιπτώσεις βακτηριαμίας με σοβαρή σήψη ή βακτηριαμίας σε ουδετεροπενικούς ασθενείς ή σε ασθενείς με πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα (9).

Τα υπάρχοντα δεδομένα για τη θεραπεία της πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα με ενδοφλέβια κολιστίνη δεν έχουν τεκμηριώσει ότι χρειάζεται συνδυασμός της κολιστίνης με άλλα δραστικά αντιμικροβιακά (101,169). Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση συμπεριέλαβε πέντε μελέτες που συνέκριναν τη μονοθεραπεία με ενδοφλέβια κολιστίνη έναντι του συνδυασμού ενδοφλέβιας κολιστίνης με άλλα αντιβιοτικά για την πνευμονία που συσχετίζεται με αναπνευστήρα και προκαλείται από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά βακτήρια (165). Η συνδυαστική θεραπεία δεν φάνηκε να προσφέρει όφελος ως προς την κλινική ίαση (OR = 1.38, 95% CI 0.81–2.33). Αυτή η ανάλυση βασίστηκε σε δεδομένα από 245 ασθενείς. Διαφορά δεν φάνηκε επίσης και σε άλλες μικροβιολογικές ή κλινικές εκβάσεις που αναλύθηκαν.

Το θέμα της συνδυαστικής θεραπείας ή μονοθεραπείας με ενδοφλέβια κολιστίνη έχει εξεταστεί ειδικά για συστηματικές λοιμώξεις με πολυανθεκτικό *A. baumannii* σε μια άλλη μετα-ανάλυση (166). Και σε αυτήν τη μετα-ανάλυση δεν φάνηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά στην κλινική ίαση, τη θνητότητα, τη διάρκεια νοσηλείας και τη νεφροτοξικότητα με την συνδυαστική θεραπεία έναντι της μονοθεραπείας, όμως η μικροβιολογική εκκρίωση ήταν πιο πιθανή με τη συνδυαστική θεραπεία (6 μελέτες, 661 ασθενείς, OR=2.14, 95% CI=1.48–3.07). Κλινικό όφελος της συνδυαστικής θεραπείας δεν τεκμηριώθηκε, παρά τη βελτίωση των μικροβιολογικών αποτελεσμάτων, και σε δύο τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που εξέτασαν την προσθήκη ριφαμπικίνης στην ενδοφλέβια κολιστίνη για τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων ή ειδικά πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα, αντίστοιχα, από *A. baumannii* (172,173).

### **3.10. Ανεπιθύμητες ενέργειες κολιστίνης**

Ο κύριος περιοριστικός παράγοντας στη χρήση της ενδοφλέβιας κολιστίνης είναι η σχετικά αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης νεφροτοξικότητας. Ο μηχανισμός



της πρόκλησης νεφρικής βλάβης από την κολιστίνη σχετίζεται με την επαναρόφηση της δραστικής κολιστίνης από τα σωληναριακά κύτταρα που προκαλεί διαταραχές στη μορφολογία των μιτοχονδρίων, αλλαγή στο δυναμικό της μεμβράνης και απόπτωση των σωληναριακών κυττάρων (133,174). Πάρα ταύτα, ο κίνδυνος νεφροτοξικότητας κατά τη σύγχρονη χρήση της ενδοφλέβιας κολιστίνης δεν είναι τόσο υψηλός όσο είχε αναφερθεί όταν η κολιστίνη είχε πρωτοχρησιμοποιηθεί στη θεραπευτική της δεκαετίας του 1960. Αυτό ίσως σχετίζεται με τη βελτίωση των δυνατοτήτων παρακολούθησης και υποστήριξης των ζωτικών λειτουργιών των βαρέως πασχόντων ασθενών με την πρόοδο της ιατρικής. Εντούτοις, οι σύγχρονες μελέτες αναφέρουν ποσοστά νεφροτοξικότητας σχετιζόμενα με θεραπεία με ενδοφλέβια κολιστίνη της τάξης του 10-20%, με σημαντικές όμως διαφορές από μελέτη σε μελέτη (175–177). Η νεφροτοξικότητα της ενδοφλέβιας κολιστίνης παραμένει σε σχετικά αποδεκτά επίπεδα, ακόμα και αν χορηγείται για διάστημα πάνω από δύο εβδομάδες, γεγονός που δεν είναι σπάνιο στην καθημερινή κλινική πράξη (178). Είναι κατά κανόνα αναστρέψιμη μετά το τέλος της θεραπείας, αλλά μπορεί παροδικά να απαιτηθεί υποστήριξη της νεφρικής λειτουργίας με θεραπεία υποκατάστασης (164). Φαίνεται όμως ότι η κολιστίνη είναι περισσότερο νεφροτοξική σε σχέση με τη συγγενή ουσία πολυμυξίνη Β (179).

Πάντως, η πιθανότητα εμφάνισης νεφροτοξικότητας αυξάνεται όσο αυξάνεται η χορηγούμενη δόση της ενδοφλέβιας κολιστίνης (180–182). Μελέτες από τις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, όπου η δοσολόγηση της κολιστίνης γίνεται ανάλογα με το σωματικό βάρος χωρίς συνήθως να υπάρχει όριο για τη μέγιστη ημερήσια δόση, που μπορεί έτσι να φτάσει ή να ξεπεράσει τις 12 MIU, αναφέρουν συχνά υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης νεφροτοξικότητας σε σχέση με τις ελληνικές μελέτες (183,184). Αντίστοιχα ευρήματα έχουν παρατηρηθεί και στην Ευρώπη μετά την αναπροσαρμογή του τρόπου δοσολόγησης της κολιστίνης με βάση τους τύπους που προτάθηκαν από τις νεότερες φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές μελέτες (164). Με βάση τους τύπους αυτούς, μπορεί να προκύψει ημερήσια δόση κολιστίνης που υπερβαίνει τα 9 εκ IU. Θα πρέπει να σημειωθεί η μεγάλη μεταβλητότητα των επιπέδων της κολιστίνης από ασθενή σε ασθενή, γεγονός που κάνει την πρόβλεψη πιθανής εκδήλωσης νεφροτοξικότητας αρκετά δύσκολη (180).

Άλλη πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια της κολιστίνης είναι η νευροτοξικότητα, που κυρίως εμφανίζεται με τη μορφή περιστοματικών παραισθησιών, αλλά μπορεί να εκδηλωθούν και επιληπτικοί σπασμοί (185). Γενικά θεωρείται ότι η νευροτοξικότητα της κολιστίνης είναι σπάνια. Σε μια προοπτική μελέτη που συνέκρινε την κολιστίνη με β-λακταμικά αντιβιοτικά σε 200 και 295 ασθενείς αντίστοιχα, νευροπάθεια δεν παρατηρήθηκε σε κανέναν ασθενή που έλαβε κολιστίνη και επιληπτικοί σπασμοί παρατηρήθηκαν σε 2 και 1 ασθενείς, αντίστοιχα ( $p=0,348$ ) (102). Η χρήση όμως των υψηλότερων δόσεων κολιστίνης που

προτείνονται τελευταία μπορεί να καταστήσει την εμφάνιση επιληπτικών σπασμών πιο πιθανή (180). Ο συνδυασμός επίσης της κολιστίνης με άλλα δυνητικώς νευροτοξικά αντιβιοτικά ή φάρμακα, όπως είναι σύνηθες σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, μπορεί να είναι περισσότερο τοξικός (186). Οι περιστοματικές αιμωδίες είναι δύσκολο να καταγραφούν στην πλειοψηφία των ασθενών που βρίσκονται κατεσταλμένοι υπό μηχανικό αερισμό και έχουν αναφερθεί σπάνια. Η κολιστίνη πάντως αντενδείκνυται σε ασθενείς με μυασθένεια, λόγω πιθανής αναστολής στη νευρομυϊκή σύναψη, που μπορεί να οδηγήσει σε άπνοια.

### **3.11. Εισπνεόμενη κολιστίνη**

#### **3.11.1. Φαρμακοκινητική**

Η φαρμακοκινητική της εισπνεόμενης κολιστίνης στους πνεύμονες εξαρτάται από πολλούς παράγοντες. Ένας από αυτούς είναι ο ρυθμός μετατροπής του προφαρμάκου colistimethate sodium σε δραστική κολιστίνη, που δεν έχει αποσαφηνιστεί και μπορεί να ποικίλει μεταξύ διαφορετικών σκευασμάτων. Σχετικές φαρμακοκινητικές μελέτες έχουν γίνει τόσο σε πειραματικά μοντέλα όσο και σε ανθρώπους, ιδίως σε πάσχοντες από κυστική ίνωση. Τελευταία πληθαίνουν οι μελέτες και σε πάσχοντες από πνευμονία ή τραχειοβρογχίτιδα που σχετίζονται με αναπνευστήρα.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η κυψελιδική βασική μεμβράνη έχει αρνητικό φορτίο, όπως και ο διάμεσος χώρος, ενώ η τριχοειδική βασική μεμβράνη έχει θετικό φορτίο (187). Η δραστική κολιστίνη που σχηματίζεται μετά την υδρόλυση του Colistimethate sodium είναι ένα πολυκατιονικό πεπτίδιο και μπορεί να δεσμεύεται στον ιστό των κυψελίδων με ηλεκτροστατικές δυνάμεις, όπως έχει παρατηρηθεί και για την εισπνεόμενη τομπραμυκίνη (29). Από την άλλη, το colistimethate sodium είναι αρνητικά φορτισμένο, γεγονός που μπορεί να οδηγεί σε επιβράδυνση της διάχυσης του διαμέσου της αναπνευστικής μεμβράνης και σχετικά καθυστερημένη αύξηση των επιπέδων του στο πλάσμα (29).

##### **3.11.1.1.1. *In vivo***

Μια μελέτη εξέτασε τα πληθυσμιακά φαρμακοκινητικά δεδομένα μετά από ενδοτραχειακή ενστάλαξη Colistimethate sodium σε αρουραίους (188). Παρατηρήθηκε αργή και παρατεταμένη μετατροπή του colistimethate sodium σε κολιστίνη, πιθανώς λόγω μικρής συστηματικής απορρόφησης του colistimethate sodium και μεγάλης συγκέντρωσης του στο υγρό που επαλείφει τις κυψελίδες. Το κλάσμα της δόσης του colistimethate sodium που μετατράπηκε σε κολιστίνη ήταν 0,226. Τα μέγιστα επίπεδα της κολιστίνης στο υγρό που επαλείφει τις κυψελίδες παρατηρήθηκαν 3,48 ώρες μετά τη χορήγηση, ενώ σχετικά υψηλά επίπεδα κολιστίνης διατηρήθηκαν και μετά 12 ώρες. Αντιθέτως, μόνο 2,55% του colistimethate sodium που χορηγήθηκε ενδοφλεβίως μετατράπηκε σε κολιστίνη, πιθανώς λόγω ταχείας κάθαρσης του από τα νεφρά. Συγκριτικά, η συστηματική

έκθεση σε κολιστίνη ήταν 2 φορές μεγαλύτερη από χορήγηση της ίδιας δόσης του colistimethate sodium ενδοτραχειακά έναντι ενδοφλεβίως.

Σε μια παρόμοια μελέτη σε αρουραίους, 39% της συνολικής ποσότητας colistimethate sodium που χορηγήθηκε με νεφελοποίηση ενδοτραχειακά μετατράπηκε τοπικά σε κολιστίνη (189). Όλη η ποσότητα του colistimethate sodium που χορηγήθηκε με νεφελοποίηση απορροφήθηκε συστηματικά, είτε ως colistimethate sodium, είτε αφού πρώτα μετατράπηκε τοπικά σε κολιστίνη. Τόσο η συστηματική απορρόφηση του colistimethate sodium όσο και η μετατροπή του σε κολιστίνη στους πνεύμονες, ήταν σχετικώς αργές διαδικασίες (με την πρώτη να είναι περίπου δύο φορές ταχύτερη από τη δεύτερη). Σχετικά υψηλές συγκεντρώσεις κολιστίνης παρατηρήθηκαν στο υγρό που επαλείφει τις κυψελίδες 120 λεπτά μετά τη χορήγηση του colistimethate sodium, λόγω και της μικρής ποσότητας του υγρού. Πάντως, οι συγκεντρώσεις του colistimethate sodium στο υγρό που επαλείφει τις κυψελίδες ήταν μεγαλύτερες από αυτές της κολιστίνης, γεγονός που υποδηλώνει σχετικά βραδεία μετατροπή. Από την άλλη μεριά, μόνο το 12,5% της συνολικής δόσης του colistimethate sodium που χορηγήθηκε ενδοφλεβίως μετατράπηκε σε κολιστίνη. Το αποτέλεσμα ήταν ότι η συστηματική έκθεση σε κολιστίνη ήταν περίπου 4 φορές μεγαλύτερη μετά χορήγηση του colistimethate sodium με ενδοτραχειακή νεφελοποίηση παρά ενδοφλεβίως [περιοχή κάτω από την καμπύλη (area under the curve, AUC)  $607 \pm 240 \mu\text{g}\cdot\text{min}\cdot\text{ml}^{-1}$ , έναντι  $160 \pm 20 \mu\text{g}\cdot\text{min}\cdot\text{ml}^{-1}$ , αντίστοιχα).

#### **3.11.1.1.2. Κλινικά δεδομένα**

Μια μελέτη εξέτασε τη φαρμακοκινητική της κολιστίνης μετά τη χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 2 MIU εισπνεόμενου colistimethate sodium σε 30 ασθενείς με κυστική ίνωση (190). Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της κολιστίνης A (πολυμυξίνης E1) στα πτύελα ανιχνεύθηκαν 1 ώρα μετά τη χορήγηση και ήταν στα επίπεδα των 40 mg/L. Μετά 12 ώρες, η μέση συγκέντρωση της κολιστίνης ήταν πάνω από 4 mg/L. Η συστηματική απορρόφηση του φαρμάκου δεν φαίνεται να ήταν σημαντική. Οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις κολιστίνης A στον ορό ήταν της τάξης των 0.170-0.178 mg/L, με τα δυο διαφορετικά συστήματα νεφελοποιητών που χρησιμοποιήθηκαν και επιτεύχθηκαν σε χρόνο 1,5 ώρας. Το ποσοστό της δόσης του colistimethate sodium που απεκκρίθηκε στα ούρα ήταν  $4.3 \pm 1.3\%$ . Οι σχετικά μεγάλες συγκεντρώσεις κολιστίνης στα πτύελα που μετρήθηκαν σε αυτήν τη μελέτη, μπορεί να είναι και αποτέλεσμα της αναλυτικής μεθόδου που χρησιμοποιήθηκε. Η σχετικά υψηλή συγκέντρωση τριφθοροξικού οξέος που χρησιμοποιήθηκε για την επεξεργασία των πτυέλων μπορεί να οδήγησε σε μετατροπή του colistimethate sodium σε κολιστίνη *in vitro* (146).

Μια άλλη μελέτη εξέτασε τη φαρμακοκινητική τόσο της εισπνεόμενης όσο και της ενδοφλέβιας κολιστίνης σε 6 ασθενείς με κυστική ίνωση (146). Στους

ασθενείς χορηγήθηκαν 2 MIU εισπνεόμενου colistimethate sodium (με νεφελοποίηση), 4 MIU εισπνεόμενου colistimethate sodium ή 4,5 MIU ενδοφλέβιου colistimethate sodium, σε 3 διαφορετικές χρονικές στιγμές, αντίστοιχα. Μετά τη χορήγηση των 2 MIU εισπνεόμενου colistimethate sodium, η μέγιστη συγκέντρωση colistimethate sodium στα πτύελα ήταν  $94 \pm 55$  mg/L. Η μέγιστη συγκέντρωση κολιστίνης στα πτύελα κυμάνθηκε μεταξύ 2,09 και 11,3 mg/L και διατηρήθηκε άνω του 1 mg/L για 12 h στην πλειοψηφία των ασθενών. Η συστηματική απορρόφηση του colistimethate sodium υπολογίσθηκε σε  $7.93\% \pm 4.26\%$ . Τα επίπεδα του colistimethate sodium στο πλάσμα έφτασαν έως 0,3 mg/L, ενώ δεν ανιχνεύθηκε κολιστίνη στο πλάσμα (με όριο ανίχνευσης τα 0,125 mg/L). Το συνολικό ποσοστό της δόσης του colistimethate sodium που ανιχνεύθηκε στα ούρα, είτε ως colistimethate sodium είτε ως κολιστίνη, ήταν  $1,30\% \pm 0,65\%$ . Μετά τη δόση του ενδοφλέβιου colistimethate sodium, η συγκέντρωση της κολιστίνης στα πτύελα διατηρήθηκε στα ίδια επίπεδα που ήταν προ της έγχυσης (λόγω της προηγηθείσας δόσης εισπνεόμενης κολιστίνης) και κυμάνθηκε μεταξύ 0,12 και 0,72 mg/L.

Οι μελέτες φαρμακοκινητικής της εισπνεόμενης κολιστίνης σε ασθενείς με κυστική ίνωση ή βρογχεκτασίες μπορεί να μην αντανακλούν επακριβώς τα αντίστοιχα δεδομένα σε ασθενείς με πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε διαφορές στην ποσότητα των βλεννωδών εκκρίσεων του αναπνευστικού, τη δοσολογία και τον τρόπο χορήγησης.

Μια μελέτη από την Ελλάδα συμπεριέλαβε 20 διασωλημένους ασθενείς με τραχειοβρογχίτιδα που σχετίζεται με αναπνευστήρα. Στους ασθενείς χορηγήθηκε εισπνεόμενο colistimethate sodium σε δόση 1 MIU κάθε 8 ώρες με νεφελοποιητή με παλλόμενο πλέγμα. Οι διάμεσες συγκεντρώσεις της κολιστίνης στο υγρό που επαλείφει τις κυψελίδες, όπως αυτές μετρήθηκαν με μέθοδο υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης, ήταν 6,7, 3,9 και 2,0 mg/L, στα χρονικά σημεία 1, 4 και 8 ωρών μετά την πρώτη δόση, αντίστοιχα (191). Παρατηρήθηκε όμως μεγάλη διακύμανση μεταξύ των ασθενών. Αυτό θα μπορούσε να οφείλεται και σε δειγματοληψία από διαφορετικά πνευμονικά τμήματα με τη μέθοδο του τυφλού μίνι βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος που χρησιμοποιήθηκε. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της κολιστίνης στο πλάσμα ήταν κατά 4,2 φορές περίπου χαμηλότερες σε σχέση με το υγρό που επαλείφει τις κυψελίδες (1,6 έναντι 6,7 mg/L). Ανάλογη ήταν και η διαφορά στην περιοχή κάτω από την καμπύλη ( $AUC_{0-8h}$  29,8 έναντι 6,8 mg/L·h, δηλαδή 4,4 φορές χαμηλότερη στο πλάσμα).

Σε μια άλλη μελέτη αξιολογήθηκαν τα επίπεδα του colistimethate sodium και της κολιστίνης στο υγρό που επαλείφει τις κυψελίδες και το πλάσμα, μετά από χορήγηση νεφελοποιημένου και ενδοφλέβιου colistimethate sodium (191). Συμπεριλήφθηκαν 12 διασωληνωμένοι ασθενείς με πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα. Χορηγήθηκε 1 εφάπαξ δόση 2 MIU colistimethate sodium με νεφελοποιητή παλλόμενου πλέγματος και μετά από 8 ώρες, η θεραπεία

συνεχίστηκε με την ίδια δόση colistimethate sodium ενδοφλεβίως κάθε 8 ώρες. Τα επίπεδα της κολιστίνης στο υγρό που επαλείφει τις κυψελίδες ήταν κατά μέσο όρο 100-1000 φορές πολλαπλάσια μετά τη χορήγηση μιας δόσης με νεφελοποιητή, σε σχέση με τη σταθερή κατάσταση μετά από ενδοφλέβια χορήγηση για αρκετές ημέρες (9,53-1.137 mg/L έναντι 1,48-28,9 mg/L, αντίστοιχα). Αντιθέτως, τα επίπεδα της κολιστίνης στο πλάσμα ήταν χαμηλότερα μετά τη μια δόση νεφελοποιημένης κολιστίνης σε σχέση με τη σταθερή κατάσταση μετά την ενδοφλέβια κολιστίνη (0,15-0,73 mg/L έναντι 0,15-4,7 mg/L, αντίστοιχα). Υπολογίστηκε ότι μετά τη χορήγηση του νεφελοποιημένου colistimethate sodium, 9% της συνολικής δόσης έφτασε στο υγρό που επαλείφει τις κυψελίδες, ενώ 1,4% της δόσης μετατράπηκε σε κολιστίνη στους πνεύμονες πριν απορροφηθεί συστηματικά.

### **3.11.2. Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Η χορήγηση εισπνεόμενης κολιστίνης σε ασθενείς με κυστική ίνωση οδηγεί συχνά σε ανεπιθύμητες ενέργειες από το αναπνευστικό, όπως βρογχόσπασμο και συσφιγκτικό αίσθημα στο στήθος. Σε μια μελέτη, που εξέτασε 46 ασθενείς με κυστική ίνωση, μετά την πρώτη δοκιμαστική χορήγηση κολιστίνης με νεφελοποιητή, οι 35 ασθενείς (76,1%) εμφάνισαν μείωση της βίαιης εκπνευστικής χωρητικότητας στο 1 δευτερόλεπτο (FEV<sub>1</sub>) (192). Η αντίδραση αυτή μεγιστοποιήθηκε μετά από μισή ώρα. Επίσης, κατά τη διάρκεια της θεραπείας 15 (32%) ασθενείς διέκοψαν το φάρμακο λόγω συσφιγκτικού αισθήματος στο στήθος. Όσοι είχαν αρχικά χαμηλότερο FEV<sub>1</sub>, ήταν λιγότερο πιθανό να ανεχτούν το φάρμακο. Η συνολική ημερήσια δόση της εισπνεόμενης κολιστίνης ήταν 6 MIU (σε τρεις διαιρεμένες δόσεις).

## **4. ΓΕΝΙΚΑ ΓΙΑ ΤΑ ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ**

Η ιδέα για την τοπική χορήγηση αντιβιοτικών σε ασθενείς με λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού δεν είναι ιδιαίτερα νέα και βασίζεται σε ορισμένα, τουλάχιστον θεωρητικά, πλεονεκτήματα αυτής της μορφής θεραπείας (193,194). Ειδικότερα, η τοπική χορήγηση αντιβιοτικών αποσκοπεί στην επίτευξη μεγάλων συγκεντρώσεων στην εστία της λοίμωξης, σε ταχύ χρονικό διάστημα και στην αποφυγή σημαντικής συστηματικής έκθεσης και των επακόλουθων ανεπιθύμητων ενεργειών (195). Η τοπική χορήγηση αντιβιοτικών στο κατώτερο αναπνευστικό μπορεί να γίνει είτε με εισπνεόμενο τρόπο (μέσω νεφελοποιητών ή συσκευών εισπνοής ξηράς κόνεως ή συσκευών εισπνοής μετρούμενων δόσεων σε πεπιεσμένο κάνιστρο) είτε με ενστάλαξη μέσα στον ενδοτραχειακό σωλήνα (196). Οι πρώτες αναφορές για τη χρησιμοποίηση αμινογλυκοσιδών ή κολιστίνης με εισπνεόμενο τρόπο, χρονολογούνται από τη δεκαετία του 1960 (193). Η τεχνική της ενστάλαξης των αντιβιοτικών ενδοτραχειακά, αν και ήταν δημοφιλής παλαιότερα, έχει

εγκαταλειφθεί γιατί δεν οδηγεί σε ομοιόμορφη κατανομή του φαρμάκου στους πνεύμονες (197).

#### **4.1. Κυστική ίνωση**

Τα τελευταία χρόνια, μεγάλο ενδιαφέρον εστιάζεται στη χορήγηση εισπνεόμενων αντιβιοτικών για την πρόληψη και θεραπεία των λοιμώξεων που σχετίζονται με βρογχεκτασίες, ιδιαίτερα σε ασθενείς με κυστική ίνωση. Ένα από τα διάφορα θέματα φαρμακοτεχνικής που πρέπει να εξεταστούν, είναι ότι η ωσμωτικότητα του διαλύματος, καθώς και οι λοιπές φυσικοχημικές τους ιδιότητες, θα πρέπει να είναι τέτοια ώστε να μην εκλύεται βρογχόσπασμος. Επίσης, τα διαλύματα που χρησιμοποιούνται δεν πρέπει να περιέχουν έκδοχα που να είναι ερεθιστικά για τον βλεννογόνο του αναπνευστικού. Για παράδειγμα, το ενδοφλέβιο σκεύασμα της αζτρεονάμης περιέχει αργινίνη, που έχει φανεί ότι είναι επιβλαβής για τους ασθενείς με κυστική ίνωση. Αντιβιοτικά που έχουν μελετηθεί και χρησιμοποιούνται για τον σκοπό αυτό, είναι κυρίως όσα έχουν αντιψευδομοναδική δράση, όπως η τομπραμυκίνη, η γενταμικίνη, η αμικασίνη, η σιπροφλοξασίνη, η λεβοφλοξασίνη, η αζτρεονάμη λυσίνη, η κεφταζιδίμη, καθώς βεβαίως και η κολιστίνη και η πολυμυξίνη Β (198).

Η εισπνεόμενη κολιστίνη χρησιμοποιείται στους ασθενείς αυτούς για περισσότερο από 2 δεκαετίες, παρά το γεγονός ότι η γνώση για τα φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά της δεδομένα ήταν ελλιπής. Ιδιαίτερη ένδειξη είναι η χρόνια λοίμωξη των κατώτερων αναπνευστικών οδών των ασθενών με *P. aeruginosa*. Η εισπνεόμενη κολιστίνη μπορεί να καθυστερήσει τις υποτροπές μειώνοντας το μικροβιακό φορτίο (199).

Μια καινούργια φαρμακοτεχνική μορφή της κολιστίνης για χορήγηση σε ασθενείς με βρογχεκτασίες, είναι οι κάψουλες ξηράς κόνεως colistimethate sodium, οι οποίες χορηγούνται μέσω ειδικής συσκευής εισπνοών που ενεργοποιείται με την εισπνοή (200). Η θεραπεία μπορεί να κρατήσει αρκετούς μήνες. Ένα μειονέκτημα αυτής της φαρμακοτεχνικής μορφής μπορεί να είναι η αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης βήχα, λόγω της ερεθιστικής δράσης των εισπνεόμενων σωματιδίων (29). Μια τυχαιοποιημένη πολυκεντρική κλινική δοκιμή σε 380 ασθενείς με κυστική ίνωση και χρόνια πνευμονική λοίμωξη από *P. aeruginosa* έδειξε ότι η χορήγηση της κολιστίνης με τη φαρμακοτεχνική αυτή μορφή είναι μη κατώτερη της χορήγησης διαλύματος εισπνεόμενης τομπραμυκίνης, όσον αφορά τη μεταβολή του βίαιου εκπνεόμενου όγκου σε 1 sec (201). Η διάρκεια της θεραπείας που μελετήθηκε ήταν 24 εβδομάδες.

#### **4.2. Πνευμονία**

Τα τελευταία χρόνια έχει αναπτυχθεί ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τη χρήση εισπνεόμενων αντιβιοτικών για τη θεραπεία της πνευμονίας, ιδιαίτερα σε

διασωληνωμένους ασθενείς (195). Μια από τις πρώτες σχετικές μελέτες, στα τέλη της δεκαετίας του 1990, εξέτασε τη χορήγηση αμικασίνης ή γενταμικίνης με νεφελοποίηση σε έξι ασθενείς που βρίσκονταν υπό μηχανικό αερισμό με τραχειοστομία και ήταν αποικισμένοι με Gram-αρνητικά βακτήρια (202). Τα εισπνεόμενα αντιβιοτικά οδήγησαν σε μείωση της ποσότητας των πτυέλων, μείωση της φλεγμονώδους αντίδρασης και μικροβιολογική εκρίζωση στις περισσότερες περιπτώσεις. Η μελέτη αυτή είχε σημειώσει τις τεχνικές δυσκολίες για την εναπόθεση των αντιβιοτικών στους πνεύμονες, που υπολογίστηκε σε 21,9%.

Τα θεωρητικά πλεονεκτήματα των εισπνεόμενων αντιβιοτικών είναι η επίτευξη υψηλών επιπέδων στην εστία της λοίμωξης, σε ταχύ χρονικό διάστημα, σε συνδυασμό με περιορισμένη συστηματική έκθεση και την επακόλουθη τοξικότητα. Εφόσον τα επίπεδα που επιτυγχάνονται στους πνεύμονες είναι υψηλά, η χορήγηση αντιβιοτικών με νεφελοποίηση μπορεί να έχει χρησιμότητα στην αντιμετώπιση λοιμώξεων με ανθεκτικά μικρόβια (όπως αυτά προσδιορίζονται από τα κριτήρια ευαισθησίας που ισχύουν για τα ενδοφλέβια αντιβιοτικά) (29).

Ένα από τα αντιβιοτικά για τα οποία αναπτύχθηκε ενδιαφέρον για τη θεραπεία της πνευμονίας από πολυανθεκτικά βακτήρια ήταν και η κολιστίνη, με βάση την επιτυχημένη εμπειρία στους ασθενείς με κυστική ίνωση. Το ενδιαφέρον για την κολιστίνη προέκυψε λόγω της διασποράς ανθεκτικών στις καρβαπενέμες Gram-αρνητικών, μη ζυμωτικών βακτηρίων σε ασθενείς με πνευμονία στις μονάδες εντατικής θεραπείας (203). Πέραν από τη χρήση της σε ασθενείς με κυστική ίνωση, η εισπνεόμενη κολιστίνη είχε προηγουμένως δοκιμαστεί και ως προφυλακτική θεραπεία και σε ασθενείς με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (AIDS) και υποτροπιάζουσα πνευμονία από *P. aeruginosa* (204).

Εκτός από την κολιστίνη και τις αμινογλυκοσίδες (όπως η αμικασίνη και η τομπραμυκίνη), διάφορες άλλες κατηγορίες αντιβιοτικών έχουν δοκιμαστεί και συνεχίζουν να εξελίσσονται για τη θεραπεία πνευμονίας σε διασωληνωμένους ασθενείς ή παρόξυνσης λοιμώξεως αναπνευστικού σε ασθενείς με κυστική ίνωση (198). Τέτοια αντιβιοτικά είναι ορισμένα β-λακταμικά, όπως η κεφταζιδίμη και η αζτρεονάμη, και ορισμένες κινολόνες, όπως η σιπροφλοξασίνη (205). Η βανκομυκίνη έχει επίσης δοκιμαστεί ως εισπνεόμενη επικουρική σε ασθενείς με πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα από Gram-θετικούς κόκκους (195). Έχουν αναπτυχθεί επίσης για αυτό τον σκοπό και συνδυασμοί αντιβιοτικών προς νεφελοποίηση, όπως αυτός της αμικασίνης με τη φωσφομυκίνη (206).

Υπάρχουν όμως ορισμένα μειονεκτήματα των αντιβιοτικών που προορίζονται για χορήγηση με νεφελοποίηση σε ασθενείς με πνευμονία (205,207). Πιο συγκεκριμένα, τα β-λακταμικά αντιβιοτικά καθαίρονται γρήγορα από τους αεραγωγούς και γι' αυτόν τον λόγο χρειάζονται συχνή χορήγηση. Οι αμινογλυκοσίδες δεσμεύονται σε σημαντικό βαθμό στα πτύελα λόγω των φυσικοχημικών τους ιδιοτήτων και γι' αυτό χρειάζεται να χορηγηθούν σε υψηλές

δόσεις ώστε να φτάσουν στο κατώτερο αναπνευστικό σε ικανές συγκεντρώσεις και να είναι αποτελεσματικές. Επίσης, οι αμινογλυκοσίδες, τουλάχιστον σε πειραματικά μοντέλα, διαπερνούν σχετικά εύκολα τον φραγμό αίματος - κυψελίδων σε περίπτωση φλεγμονής, σε βαθμό που οι συστηματικές τους συγκεντρώσεις να είναι συγκρίσιμες με αυτές που επιτυγχάνονται μετά από ενδοφλέβια χορήγηση και επομένως ικανές για πρόκληση νεφροτοξικότητας (18). Αντίστοιχη συστηματική απορρόφηση μετά από εισπνεόμενη χορήγηση έχει παρατηρηθεί και για την κεφταζιδίμη, όχι όμως για την κολιστίνη.

Σε ασθενείς με πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα, έχει παρατηρηθεί μεγάλη μεταβλητότητα όσον αφορά τα συστηματικά επίπεδα μετά από χορήγηση αμικασίνης με νεφελοποίηση, τόσο μεταξύ διαφορετικών ασθενών όσο και στον ίδιο ασθενή σε διαφορετικές ημέρες (208). Όμως, τα επίπεδα που μπορεί να παρατηρηθούν στον ορό μετά από νεφελοποίηση δεν είναι τόσο υψηλά ώστε να υπάρχει ιδιαίτερος κίνδυνος νεφροτοξικότητας, ακόμα και με τη χορήγηση μεγάλων δόσεων.

#### **4.2.1. Τα εισπνεόμενα αντιβιοτικά ως μονοθεραπεία της πνευμονίας του αναπνευστήρα**

Η αντιμετώπιση της πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα με εισπνεόμενα αντιβιοτικά ως μονοθεραπεία είναι μια ελκυστική επιλογή (209,210). Η ερευνητική μας ομάδα έχει περιγράψει μια σειρά από πέντε περιπτώσεις με νοσοκομειακή πνευμονία ή πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα, οι οποίοι έλαβαν μονοθεραπεία με νεφελοποιημένη κολιστίνη (211). Όλοι οι πέντε ασθενείς είχαν λοίμωξη από *A. baumannii*, *P. aeruginosa* ή *K. pneumoniae*, που ήταν ευαίσθητα μόνο στην κολιστίνη ή και στη γενταμικίνη, αλλά δεν έλαβαν ενδοφλέβια αυτά τα αντιβιοτικά, κυρίως για αποφυγή πιθανής τοξικότητας. Οι τέσσερις από τους πέντε ασθενείς (80%) είχαν επιτυχή έκβαση, ενώ ο πέμπτος απεβίωσε.

Τέτοιες προκαταρκτικές αναφορές περιπτώσεων έχουν αναζωπυρώσει το ενδιαφέρον για τα εισπνεόμενα αντιβιοτικά ως μονοθεραπεία της πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα. Έχουν ακολουθηθεί από μικρές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που έχουν χρησιμοποιήσει νεφελοποιημένη κολιστίνη ή άλλα νεφελοποιημένα αντιβιοτικά (209,210). Στην πλειοψηφία τους, οι μελέτες αυτές δείχνουν θετικά αποτελέσματα. Σε σοβαρές περιπτώσεις όμως πνευμονίας, όπου μπορεί να υπάρχει και δευτερογενής βακτηριαμία, η μονοθεραπεία με εισπνεόμενα αντιβιοτικά δεν ενδείκνυται (210).



## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 5. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Θελήσαμε να μελετήσουμε την κλινική αποτελεσματικότητα της συνδυαστικής θεραπείας με ενδοφλέβια και εισπνεόμενη κολιστίνη σε σχέση με τη θεραπεία με ενδοφλέβια κολιστίνη χωρίς εισπνεόμενη κολιστίνη για την πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα και προκαλείται από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά βακτήρια.

### 6. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

#### 6.1. Πληθυσμός της μελέτης

Πραγματοποιήσαμε μια αναδρομική, συγκριτική ως προς την έκθεση μελέτη κοόρτης. Συμπεριλάβαμε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν με ενδοτραχειακή διασωλήνωση στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας του νοσοκομείου Ερρίκος Ντυνάν, στην Αθήνα. Το νοσοκομείο Ερρίκος Ντυνάν είναι ένα τριτοβάθμιο κέντρο με κοινωφελή, μη κερδοσκοπικό χαρακτήρα, το οποίο διαθέτει 450 κλίνες νοσηλείας και στελεχώνεται από κλινικές και εξωτερικά ιατρεία όλων των ειδικοτήτων. Η μονάδα εντατικής θεραπείας έχει χωρητικότητα 38 κρεβατιών και αντιμετωπίζει ασθενείς με ποικιλία υποκείμενων νοσημάτων (χειρουργικών και παθολογικών). Οι ασθενείς μπορούν να εισάγονται στη μονάδα είτε από το ίδιο το νοσοκομείο, είτε με διακομιδή από άλλο νοσοκομείο (ή άλλη μονάδα εντατικής θεραπείας). Τα δεδομένα συλλέχθηκαν για το χρονικό διάστημα από τον Μάιο του 2005 έως τον Αύγουστο του 2007. Η επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας και το επιστημονικό συμβούλιο του νοσοκομείου ενέκριναν τη μελέτη.

#### 6.2. Αντιμικροβιακή θεραπεία

Τα σκευάσματα του Colistimethate sodium που ήταν διαθέσιμα προς χρήση το χρονικό διάστημα της μελέτης ήταν το Colistin® της εταιρείας Norma, (Αθήνα, Ελλάδα) και το Colomycin® της εταιρείας Forest Laboratories (Κεντ, Ηνωμένο Βασίλειο). Όσον αφορά το σκεύασμα της εταιρείας Norma, 1 mg βάσης κολιστίνης αντιστοιχεί σε 13.333 διεθνείς μονάδες (IU), ενώ όσον αφορά το σκεύασμα της εταιρείας Forest Laboratories, 1 mg βάσης κολιστίνης αντιστοιχεί σε 12.500 διεθνείς μονάδες (IU). Η δοσολόγηση στη μελέτη μας έγινε με βάσει τις διεθνείς μονάδες.

Η δοσολογία εισπνεόμενης κολιστίνης που χορηγούνταν κατά τη συνήθη κλινική πρακτική στη μονάδα εντατικής θεραπείας της μελέτης μας ήταν 1 εκατομμύριο IU τρεις ημερησίως. Για τους ηλικιωμένους ασθενείς (άνω των 80 ετών), τους ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος (κάτω των 50 kg) και τους

ασθενείς με οξεία ή χρόνια νεφρική δυσλειτουργία (με κρεατινίνη ορού υψηλότερη των 2 mg/dl) η συνήθης δοσολογία της εισπνεόμενης κολιστίνης ήταν 500.000 IU τρεις ημερησίως. Η συνήθης δοσολογία της ενδοφλέβιας κολιστίνης προκειμένου για φυσιολογική νεφρική λειτουργία (δηλαδή κάθαρση κρεατινίνης μεγαλύτερη ή ίση των 60 ml/min) ήταν 3 εκατομμύρια διεθνείς μονάδες (MIU) τρεις ημερησίως.

### **6.3. Τρόπος χορήγησης κολιστίνης**

Η ανασύσταση του Colistimethate sodium γινόταν αμέσως προ της χορήγησης. Συγκεκριμένα, 1.000.000 IU κολιστίνης διαλύονταν σε 4 ml φυσιολογικού χλωριονατριούχου ορού (0,9%). Στους διασωληνωμένους ασθενείς, η εισπνεόμενη κολιστίνη χορηγήθηκε διά μέσου νεφελοποιητή προσαρμοσμένου στο εισπνευστικό σκέλος του αναπνευστήρα Siemens Servo Ventilator 300 (Siemens-Elima AB, Solna, Sweden). Στους ασθενείς με αυτόματη αναπνοή, δηλαδή σε όσους συνέχιζαν τη θεραπεία με εισπνεόμενη κολιστίνη μετά την αποσωλήνωση τους, το διάλυμα κολιστίνης νεφελοποιούνταν με ροή οξυγόνου στα 8 L/min μέσω μάσκας νεφελοποίησης.

### **6.4. Κριτήρια ένταξης των ασθενών στη μελέτη**

Όλοι οι ασθενείς που είχαν λάβει κολιστίνη κατά το χρονικό διάστημα της μελέτης που αναφέρθηκε παραπάνω εντοπίστηκαν από τα δεδομένα αρχείων του κεντρικού φαρμακείου του νοσοκομείου. Όλοι οι σχετικοί ιατρικοί φάκελοι των ασθενών ανακτήθηκαν από το κεντρικό αρχείο για να μελετηθούν και να αναλυθούν. Κατά τη νοσηλεία στη μονάδα εντατικής θεραπείας τηρούνταν ημερήσιο διάγραμμα με τα ζωτικά στοιχεία των ασθενών, τις φυσιολογικές παραμέτρους, τις χορηγούμενες θεραπείες και υποστηρικτικές αγωγές (kardex). Επίσης, ανασκοπήθηκαν τα εργαστηριακά, μικροβιολογικά και απεικονιστικά ευρήματα των ασθενών, ιδιαίτερα δε οι διαδοχικές ακτινογραφίες θώρακος.

Κατάλληλοι ασθενείς για να συμπεριληφθούν στη μελέτη ήταν όσοι είχαν μικροβιολογικά τεκμηριωμένη πνευμονία σχετιζόμενη με αναπνευστήρα από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά βακτήρια και είχαν λάβει κολιστίνη είτε μόνο ενδοφλεβίως, είτε ενδοφλεβίως σε συνδυασμό με εισπνεόμενη κολιστίνη.

Η ελάχιστη διάρκεια της θεραπείας με ενδοφλέβια κολιστίνη ώστε να συμπεριληφθεί ένας ασθενής στη μελέτη ήταν 3 ημέρες. Η ελάχιστη διάρκεια χορήγησης της εισπνεόμενης κολιστίνης έπρεπε να είναι είτε 3 ημέρες, είτε τουλάχιστον το ήμισυ της διάρκειας της θεραπείας με ενδοφλέβια κολιστίνη. Το χρονικό διάστημα των 3 ημερών για την ενδοφλέβια κολιστίνη τέθηκε ώστε να αποκλεισθούν οι περιπτώσεις που ο θεράπων ιατρός, κατά την επαναξιολόγηση της θεραπείας που κατά κανόνα γίνεται στις 48-72 ώρες, έκρινε ότι οι ασθενείς δεν είχαν πνευμονία σχετιζόμενη με αναπνευστήρα και επομένως η εμπειρική θεραπεία με κολιστίνη μπορούσε να διακοπεί ή περιπτώσεις που οι ασθενείς είχαν λοίμωξη

από βακτηριακό στέλεχος για το οποίο η εμπειρική θεραπεία με κολιστίνη δεν ήταν κατάλληλη για να συνεχισθεί (δηλαδή λοίμωξη από πολυευαίσθητο στέλεχος ή στέλεχος ανθεκτικό στην κολιστίνη).

Η θεραπεία με κολιστίνη (ενδοφλέβια ή εισπνεόμενη) όφειλε να είχε ξεκινήσει μέσα σε ένα χρονικό διάστημα 5 ημερών πριν ή το μέγιστο 5 ημερών μετά από την ημερομηνία λήψης της πρώτης καλλιέργειας του δείγματος από το κατώτερο αναπνευστικό στο οποίο απομονώθηκε το υπεύθυνο παθογόνο για το εν λόγω επεισόδιο της σχετιζόμενης με αναπνευστήρα πνευμονίας. Η συνολική διάρκεια θεραπείας με άλλα τυχόν συγχρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά υπολογίστηκε από την ημέρα λήψης της πρώτης αυτής καλλιέργειας έως την ολοκλήρωση της θεραπείας με ενδοφλέβια ή εισπνεόμενη κολιστίνη όποιο διήρκεσε περισσότερο.

### **6.5. Μικροβιολογικές μέθοδοι**

Οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη όφειλε να έχουν θετική καλλιέργεια τραχειοβρογχικών εκκρίσεων ή βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος με απομόνωση Gram- αρνητικού μικροβίου ευαίσθητου στην κολιστίνη και το πολύ σε άλλες δύο τάξεις αντιμικροβιακών φαρμάκων. Η αξιολόγηση της θετικότητας των καλλιέργειών αυτών γινόταν μετά από μικροσκοπικό έλεγχο των άμεσων δειγμάτων για την καταλληλότητα τους και με βάση ποσοτικά κριτήρια για τον βαθμό ανάπτυξης των παθογόνων βακτηρίων (212). Ειδικότερα, το όριο για θετική καλλιέργεια τραχειοβρογχικών εκκρίσεων ήταν ανάπτυξη μεγαλύτερη ή ίση από  $10^5$  cfu/ml και για θετική καλλιέργεια βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος ήταν  $10^4$  cfu/ml.

Για τη μελέτη της *in vitro* ευαισθησίας του μικροβίου στα κοινώς χρησιμοποιούμενα αντιμικροβιακά χρησιμοποιήθηκε ως μέθοδος ρουτίνας μια αυτοματοποιημένη μέθοδος μικροαραιώσεων σε ζωμό (Vitek 2, bioMérieux, Hazelwood, MO, USA). Κατά το χρονικό διάστημα της μελέτης η τιγκεκυκλίνη δεν ήταν διαθέσιμη στην κλινική πράξη. Ως εκ τούτου, η ευαισθησία στην τιγκεκυκλίνη δεν είχε συμπεριληφθεί στο αντιβιογράμμα. Η ευαισθησία των απομονωθέντων βακτηριακών στελεχών *P. aeruginosa*, *A. baumannii* και *K. pneumoniae* στην κολιστίνη καθορίστηκε με τη μέθοδο διαβαθμισμένης διάχυσης σε άγαρ (Etest strip, AB Biodisk, Solna, Sweden), ειδικότερα σε Mueller-Hinton άγαρ ενοφθαλμισμένο με εναιώρημα βακτηρίων ισοδύναμο του 0,5 προτύπου McFarland, όπως συστήνεται από τον κατασκευαστή. Τα απομονωθέντα μικρόβια θεωρήθηκαν ευαίσθητα στην κολιστίνη αν η ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση της ήταν μικρότερη ή ίση με 2 mg/l, διαφορετικά θεωρήθηκαν ανθεκτικά.

### **6.6. Συλλογή δεδομένων**

Για τους ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη καταγράφηκαν καταρχήν τα δημογραφικά τους χαρακτηριστικά, όπως το φύλο και η ηλικία. Εν συνεχεία, εξήχθηκαν και καταγράφηκαν δεδομένα σχετικά με τη διάρκεια και το

είδος της εν λόγω νοσηλείας και τυχόν προηγηθεισών νοσηλειών εντός τριμήνου. Για την εν λόγω νοσηλεία, καταγράφηκε η διάρκεια της, η διάρκεια της παραμονής στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας και η διάρκεια του μηχανικού αερισμού, τόσο πριν και όσο μετά την έναρξη της θεραπείας με κολιστίνη. Επίσης, συλλέχθηκαν δεδομένα σχετικά με το είδος της αντιμικροβιακής θεραπείας που οι ασθενείς είχαν λάβει κατά το προηγούμενο 3μηνο. Συλλέχθηκαν επίσης δεδομένα σχετικά με τα υποκείμενα νοσήματα που παρουσίαζαν, από το καρδιαγγειακό, αναπνευστικό, ουροποιογεννητικό και νευρικό σύστημα, όπως και δεδομένα για πιθανή νόσηση ειδικά από σακχαρώδη διαβήτη, ηπατικά νοσήματα, κακοήθειες, αιματολογικά νοσήματα, HIV λοίμωξη και οξεία ή χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

Καταγράφηκαν οι ιατρικές επεμβάσεις και παρεμβάσεις που έλαβαν χώρα κατά το χρονικό διάστημα πριν από την απομόνωση του Gram-αρνητικού μικροβίου που θεωρήθηκε υπεύθυνο για τη σχετιζόμενη με αναπνευστήρα πνευμονία. Ειδικότερα, καταγράφηκε εάν οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (όπως αιμοκάθαρσης ή συνεχούς αιμοδιαδίθησης) ή σε χειρουργικές επεμβάσεις (συμπεριλαμβανομένης της τοποθέτησης ξένου σώματος), σε επεμβατικές πράξεις ή χειρισμούς (όπως βρογχοσκόπησης, νεφροστομίας, γαστροστομίας, κολοστομίας, κυστεοσκόπησης και τοποθέτησης καθετήρα pigtail) και εάν έλαβαν αυξητικούς αιμοποιητικούς παράγοντες, μεταγγίσεις με παράγωγα αίματος ή άλλες ειδικές θεραπείες έως την ημέρα που ξεκίνησε η θεραπεία με κολιστίνη.

Για όλους τους ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη καταγράφηκε η διάρκεια της ενδοτραχειακής διασωλήνωσης ή τραχειοστομίας, η παρουσία ουροκαθετήρα και η διάρκεια του καθετηριασμού της κύστεως, η παρουσία κεντρικών φλεβικών γραμμών, ρινογαστρικών σωλήνων και η χορήγηση παρεντερικής διατροφής. Κατά την εισαγωγή των ασθενών στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας υπολογίστηκε το APACHE II σκορ πρόγνωσης θνητότητας.

Αναφορικά με την αντιμικροβιακή θεραπεία, πέραν της ενδοφλέβιας και της εισπνεόμενης κολιστίνης, καταγράφηκε το είδος και η διάρκεια της θεραπείας με άλλα *in vitro* δραστικά αντιβιοτικά έναντι του υπεύθυνου παθογόνου για την πνευμονία τα οποία έλαβαν οι ασθενείς.

Τα παραπάνω δεδομένα που εξήχθηκαν από τα ιατρικά δεδομένα των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη καταγράφηκαν σε ειδικά σχεδιασμένη φόρμα καταγραφής περίπτωσης. Εν συνεχεία, μεταγράφηκαν σε ηλεκτρονική βάση δεδομένων προκειμένου να αναλυθούν περαιτέρω.

## **6.7. Ορισμοί**

Ο ορισμός της πνευμονίας της σχετιζόμενης με αναπνευστήρα που χρησιμοποιήσαμε στη μελέτη μας δόθηκε με βάση τα κριτήρια της Αμερικανικής Θωρακικής Εταιρείας/Αμερικάνικης Εταιρείας Λοιμώξεων του 2005 (9). Ειδικότερα,

τα κριτήρια περιλαμβάνουν την παρουσία: πυρετού μεγαλύτερου των 38°C που δεν αποδίδεται σε άλλο αίτιο, λευκοπενίας ( $< 4.000$  λευκά αιμοσφαίρια / $\text{mm}^3$ ) ή λευκοκυττάρωσης ( $\geq 12.000$  λευκά αιμοσφαίρια / $\text{mm}^3$ ), πυωδών τραχειοβρογχικών εκκρίσεων και νέων, εμμενόντων διηθημάτων στην ακτινογραφία θώρακος σε ασθενείς που ευρίσκονται υπό επεμβατικό μηχανικό αερισμό για χρονική διάρκεια τουλάχιστον 48 ωρών. Για τον σκοπό αυτό ανασκοπήθηκαν οι κλινικές και εργαστηριακές παράμετροι των ασθενών, και συγκρίθηκαν οι διαδοχικές ακτινογραφίες θώρακος κατά τη νοσηλεία στη μονάδα εντατικής θεραπείας. Συμπεριλάβαμε μόνο την υποομάδα των ασθενών με πνευμονία που σχετιζόταν με αναπνευστήρα οι οποίοι είχαν μικροβιολογικά τεκμηριωμένη λοίμωξη, σύμφωνα με τα κριτήρια που αναφέρονται παραπάνω.

### **6.8. Έκβαση ασθενών**

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η έκβαση της πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα. Η έκβαση της λοίμωξης ταξινομήθηκε ως ίαση (υποχώρηση της πνευμονίας) ή μη υποχώρηση της πνευμονίας (σταθερή κατάσταση ή επιδείνωση). Η ίαση της πνευμονίας καθορίστηκε από την ύφεση του πυρετού, τη βελτίωση της ποιότητας και ποσότητας των πυωδών εκκρίσεων του αναπνευστικού, την ομαλοποίηση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης οξείας φάσης και τη βελτίωση των διηθημάτων στην ακτινογραφία θώρακος, κατά το τέλος της θεραπείας με κολιστίνη.

Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η θνητότητα εντός του νοσοκομείου από κάθε αιτία και η θνητότητα από κάθε αιτία κατά τη νοσηλεία στη μονάδα εντατικής θεραπείας.

### **6.9. Στατιστική ανάλυση**

Τα δεδομένα που εξάγαμε για τα χαρακτηριστικά των ασθενών παραμετροποιήθηκαν σε μεταβλητές υπολογιστικού φύλλου. Οι μεταβλητές αξιολογήθηκαν για την κανονικότητα της κατανομής τους με τη χρήση του Kolmogorov-Smirnov τεστ. Η κατανομή των κανονικά κατανομημένων μεταβλητών μεταξύ των συγκρινόμενων ομάδων ασθενών συγκρίθηκε με το Student's t-test. Οι μη συνεχείς, μη κανονικά κατανομημένες μεταβλητές συγκρίθηκαν με το  $\chi^2$  τεστ, ενώ οι μη κανονικά κατανομημένες συνεχείς μεταβλητές συγκρίθηκαν με το Mann-Whitney rank test. Οι μεταβλητές που φάνηκε από τη διπαραγοντική ανάλυση ότι σχετίζονται στατιστικά σημαντικά με τις μελετούμενες εκβάσεις εισήχθησαν στην πολυπαραγοντική ανάλυση λογιστικής εξάρτησης, με τη διαδικασία της διαδοχικής απαλοιφής. Για όλα τα διενεργηθέντα τεστ, η τιμή αμφίπλευρου  $p \leq 0,05$  θεωρήθηκε ως στατιστικά σημαντική. Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση του λογισμικού στατιστικής SPSS, έκδοση 15.0 (SPSS Chicago, IL, USA).

## 7. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### 7.1. Χαρακτηριστικά ασθενών

Κατά το χρονικό διάστημα Μαΐου 2005 έως και τον Αύγουστο του 2007, αναγνωρίστηκαν αρχικά 205 ασθενείς που έλαβαν ενδοφλέβια κολιστίνη για περισσότερο από 3 ημέρες λόγω κάποιας μικροβιολογικά τεκμηριωμένης λοίμωξης. Από τους 205 αυτούς ασθενείς, 55 ασθενείς εξαιρέθηκαν από τη μελέτη γιατί δεν νοσούσαν από λοίμωξη του αναπνευστικού. Επιπρόσθετα, 29 ακόμα ασθενείς εξαιρέθηκαν για άλλους λόγους και πιο συγκεκριμένα: 15 ασθενείς διότι είχε απομονωθεί μικρόβιο ανθεκτικό στην κολιστίνη, 8 ασθενείς διότι ο ιατρικός τους φάκελος δεν ήταν διαθέσιμος και 6 ασθενείς διότι ελάμβαναν εισπνεόμενη κολιστίνη χωρίς να λαμβάνουν ταυτόχρονα την ενδοφλέβια μορφή κολιστίνης.

Από τους 121 ασθενείς που κρίθηκαν κατάλληλοι να συμπεριληφθούν στη μελέτη, οι 78 (64,5%) έλαβαν ενδοφλέβια κολιστίνη σε συνδυασμό με εισπνεόμενη κολιστίνη, ενώ 43 (35,5%) ασθενείς έλαβαν ενδοφλέβια κολιστίνη μόνο. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι 42 από τους 78 ασθενείς που έλαβαν ενδοφλέβια σε συνδυασμό με εισπνεόμενη κολιστίνη είχαν συμπεριληφθεί ήδη σε μία προοπτική μελέτη παρατήρησης που είχε ως σκοπό τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της εισπνεόμενης κολιστίνης ως συμπληρωματική θεραπεία στους ασθενείς με πνευμονία σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα. Παρά ταύτα, προκειμένου για τους σκοπούς της παρούσης συγκριτικής μελέτης οι ιατρικοί φάκελοι των συγκεκριμένων ασθενών μελετήθηκαν εκ νέου και οι εκβάσεις καθορίστηκαν σύμφωνα με τη μεθοδολογία της μελέτης μας.

Από την ανάλυση των δεδομένων των ασθενών της μελέτης μας προέκυψε ότι η μέση δόση  $\pm$  την τυπική απόκλιση για την εισπνεόμενη κολιστίνη ήταν  $2.1 \pm 0.9$  MIU. Η πλειονότητα των ασθενών (91%) στην ομάδα που έλαβε εισπνεόμενη κολιστίνη ξεκίνησαν την εισπνεόμενη κολιστίνη μέσα σε 4 ημέρες από την έναρξη της ενδοφλέβιας κολιστίνης. Από την ομάδα των 78 ασθενών που έλαβαν ενδοφλέβια κολιστίνη σε συνδυασμό με εισπνεόμενη κολιστίνη, οι 18 (24,7%) ασθενείς έλαβαν ταυτόχρονα και άλλες τάξεις αντιμικροβιακών ουσιών ενδοφλεβίως στις οποίες ο υπεύθυνος για τη λοίμωξη μικροοργανισμός ήταν ευαίσθητος. Από τους 18 αυτούς ασθενείς, οι 9 ασθενείς έλαβαν επιπρόσθετα θεραπεία με καρβαπενέμη, 5 ασθενείς έλαβαν αμινογλυκοσίδη, 2 ασθενείς έλαβαν συνδυασμό αμινογλυκοσίδης και καρβαπενέμης, 1 ασθενής έλαβε συνδυασμό φθοριοκινολόνης και καρβαπενέμης και 1 ασθενής έλαβε αντιψευδομοναδική β-λακτάμη με αναστολέα β-λακταμάσης. Όσον αφορά την ομάδα των 43 ασθενών που έλαβαν μόνο ενδοφλέβια κολιστίνη, στους 5 (11,6%) ασθενείς εξ αυτών χορηγούνταν ταυτόχρονα και άλλες τάξεις αντιμικροβιακών ουσιών στις οποίες ο υπεύθυνος για τη λοίμωξη μικροοργανισμός ήταν ευαίσθητος. Πιο συγκεκριμένα, 3

ασθενείς έλαβαν επιπρόσθετα αμινογλυκοσίδη, 1 ασθενής έλαβε καρβαπενέμη και 1 ασθενής έλαβε συνδυασμό αμινογλυκοσίδης με καρβαπενέμη.

Τα υπεύθυνα για την πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα παθογόνα ήταν σε 92 (76,0%) περιπτώσεις *A. baumannii*, σε 22 (18,2%) περιπτώσεις *P. aeruginosa*, και στις υπόλοιπες 7 (5,8%) περιπτώσεις *K. pneumoniae*.

## **7.2. Διαφορές μεταξύ συγκρινόμενων ομάδων**

Στον Πίνακα 1, παρατίθενται και συγκρίνονται τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Η μονοπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι το ποσοστό χορήγησης μετάγγισης αίματος, η διάρκεια χορήγησης της ενδοφλέβιας κολιστίνης καθώς και η πιθανότητα η λοίμωξη να σχετίζεται με Gram-αρνητικό μικρόβιο ευαίσθητο μόνο στην κολιστίνη ήταν διαφορετικά κατανομημένα στις 2 ομάδες των ασθενών.

Πιο συγκεκριμένα, περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα που ελάμβανε μόνο ενδοφλέβια κολιστίνη 36/43 (83.7%) είχαν λάβει μετάγγιση αίματος κατά την έναρξη της θεραπείας, έναντι 52/78 (66.7%) ασθενών στην ομάδα που ελάμβανε ενδοφλέβια κολιστίνη σε συνδυασμό με εισπνεόμενη ( $p=0,04$ ). Όσον αφορά τη διάρκεια χορήγησης της ενδοφλέβιας κολιστίνης, οι ασθενείς στην ομάδα που ελάμβανε ενδοφλέβια σε συνδυασμό με εισπνεόμενη έλαβαν για μεγαλύτερη διάρκεια ενδοφλέβια κολιστίνη  $16.9 \pm 9.8$  ημέρες, έναντι  $13.7 \pm 11.2$  ημερών που έλαβαν οι ασθενείς της ομάδας στους οποίους χορηγούνταν μόνο ενδοφλέβια κολιστίνη ( $p=0,013$ ). Επίσης, σε περισσότερους ασθενείς 31/43 (72,1%) της ομάδας που έλαβε μόνο ενδοφλέβια κολιστίνη απομονώθηκε υπεύθυνο Gram-αρνητικό μικρόβιο ευαίσθητο μόνο στην κολιστίνη, έναντι 37/78 (47,4%) ασθενών της ομάδας που έλαβε ενδοφλέβια κολιστίνη σε συνδυασμό με εισπνεόμενη ( $p= 0,009$ ).

## **7.3. Κλινική έκβαση πνευμονίας σχετιζόμενης με αναπνευστήρα**

Στον Πίνακα 2, παρατίθενται τα αποτελέσματα για το πρωτεύον και τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της μελέτης. Όσον αφορά το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης που ήταν η κλινική έκβαση της λοίμωξης, περισσότεροι ασθενείς 62/78 (79.5%) στην ομάδα ασθενών που έλαβαν ενδοφλέβια κολιστίνη σε συνδυασμό με εισπνεόμενη κολιστίνη παρουσίασαν ίαση, έναντι 26/43 (60.5%) ασθενών που παρουσίασαν ίαση στην ομάδα που έλαβε μόνο ενδοφλέβια κολιστίνη ( $p=0,025$ ). Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι η χορήγηση της εισπνεόμενης κολιστίνης ήταν η μόνη ανεξάρτητη παράμετρος που σχετιζόταν στατιστικά σημαντικά με αυξημένη πιθανότητα ίασης της πνευμονίας της σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα, (OR 2,53, 95% CI 1,11-5,76). Στην υποομάδα των ασθενών που δεν έλαβε ταυτόχρονη θεραπεία με άλλους δραστικούς έναντι του υπεύθυνου παθογόνου αντιμικροβιακούς παράγοντες, παρατηρήθηκε επίσης ότι περισσότεροι ασθενείς 46/60 (76.7%) στην ομάδα που έλαβε ενδοφλέβια σε

συνδυασμό με εισπνεόμενη κολιστίνη παρουσίασαν ίαση, έναντι των 22/38 (57.9%) που παρουσίασαν ίαση στην ομάδα που έλαβε μόνο ενδοφλέβια κολιστίνη,  $p=0.049$ .

#### 7.4. Επιβίωση

Η ενδονοσοκομειακή θνητότητα από όλα τα αίτια και η θνητότητα κατά τη διάρκεια της νοσηλείας στη μονάδα εντατικής θεραπείας από όλα τα αίτια δεν διέφερε ουσιαστικά μεταξύ των 2 ομάδων ασθενών. Συγκεκριμένα, εντός του νοσοκομείου απεβίωσαν 31/78 (39.7%) των ασθενών που έλαβαν ενδοφλέβια κολιστίνη σε συνδυασμό με εισπνεόμενη και 19/43 (44.2%) των ασθενών που έλαβαν μόνο ενδοφλέβια κολιστίνη,  $p=0.63$ . Οι ασθενείς που απεβίωσαν εντός της μονάδας εντατικής θεραπείας από οποιοδήποτε αίτιο στην ομάδα που έλαβε ενδοφλέβια κολιστίνη μαζί με εισπνεόμενη ήταν 28/78 (35.9%), έναντι 17/43 (39.5%) ασθενών στην ομάδα που έλαβαν μόνο ενδοφλέβια κολιστίνη,  $p=0.69$ .

Στην υποομάδα των ασθενών που δεν έλαβε ταυτόχρονη θεραπεία με άλλους δραστικούς έναντι του υπεύθυνου παθογόνου αντιμικροβιακούς παράγοντες επίσης δεν διέφερε η ενδονοσοκομειακή θνητότητα από όλα τα αίτια. Συγκεκριμένα, απεβίωσαν 24/60 (40%) από τους ασθενείς που έλαβαν ενδοφλέβια σε συνδυασμό με εισπνεόμενη κολιστίνη και 18/38 (47.4%) από τους ασθενείς που έλαβαν μόνο ενδοφλέβια κολιστίνη ( $p=0.47$ ). Όλοι οι θάνατοι συνέβησαν εντός χρονικού διαστήματος 30 ημερών από την έναρξη της θεραπείας με κολιστίνη, εκτός από 4 θανάτους (2 σε καθμία από τις συγκρινόμενες ομάδες ασθενών) που συνέβησαν πέραν του προαναφερθέντος χρονικού διαστήματος.

Η παρούσα μελέτη δεν είχε στόχο την καταγραφή των ανεπιθύμητων ενεργειών που συνδέονται με τη χορήγηση της κολιστίνης. Σε γενικές γραμμές πάντως, σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που να μπορούν να αποδοθούν στην εισπνεόμενη κολιστίνη, όπως βρογχόσπασμος, δεν καταγράφηκαν.

Τέλος, έγινε σύγκριση των δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών μεταξύ των ασθενών που απεβίωσαν και όσων επέζησαν κατά τη διάρκεια της νοσηλείας στο νοσοκομείο, μετά τη νόσηση από πνευμονία σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα. Στη μονοπαραγοντική ανάλυση, βρέθηκε ότι η μεγαλύτερη ηλικία, το υψηλότερο APACHE II σκορ, η ύπαρξη κακοήθειας, η διενέργεια αιμοδιήθησης και η χορήγηση χαμηλότερης συνολικής ημερήσιας δόσης ενδοφλέβιας κολιστίνης συσχετιζόνταν με υψηλότερη θνητότητα. Οι παράμετροι αυτοί καθώς και ο τρόπος με τον οποίο χορηγήθηκε η κολιστίνη, δηλαδή ενδοφλέβια σε συνδυασμό με εισπνεόμενη ή μόνο ενδοφλέβια εισήχθησαν σε πολυπαραγοντικό μοντέλο ανάλυσης. Από την ανάλυση αυτή προέκυψε ότι το υψηλότερο APACHE II σκορ (OR 1.12, 95% CI 1.04-1.20), η ύπαρξη κακοήθειας (OR 4.11, 95% CI 1.18-14.23) και η χορήγηση χαμηλότερης ημερήσιας δόσης ενδοφλέβιας κολιστίνης (OR ανά



εκατομμύριο IU 0.81, 95% CI 0.68-0.96) αποτελούσαν στατιστικά σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες θνητότητας (Πίνακας 3).

## 7.5. Πίνακες

**Πίνακας 1. Σύγκριση δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών ασθενών με πνευμονία σχετιζόμενη με αναπνευστήρα που έλαβαν ενδοφλέβια κολιστίνη σε συνδυασμό με εισπνεόμενη κολιστίνη έναντι ασθενών που έλαβαν μόνο ενδοφλέβια κολιστίνη**

	Κολιστίνη ενδοφλέβια και εισπνεόμενη (N=78)	Κολιστίνη ενδοφλέβια (N=43)	P value
<b>Δημογραφικά</b>			
Ηλικία, έτη (μ.τ.±τ.α.)	59.2 ± 19.2	60.9 ± 15.7	<b>0.89</b>
Φύλο (άντρας), n/N (%)	61 (78.2)	31 (72.1)	0.45
APACHE II (μ.τ.±τ.α.)	17.4 ± 6	19.2 ± 7	0.15
<b>Συννοσηρότητα, n/N (%)</b>			
Κακοήθεια	10 (12.8)	7 (16.3)	0.6
Καρδιαγγειακό	33 (42.3)	25 (58.1)	0.10
Αναπνευστικό	17 (21.8)	9 (20.9)	0.91
Σακχαρώδης διαβήτης	20 (25.6)	10 (23.3)	0.77
Ουροποιογεννητικό	7 (9)	8 (18.6)	0.12
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	7 (9)	3 (7)	0.70
Ηπατοπάθεια	3 (9)	0 (0)	0.55
Αιματολογικό	8 (10.3)	4 (9.3)	0.87
Νευρικό	19 (24.4)	5 (11.6)	0.09
HIV λοίμωξη	1 (1.3)	0 (0)	0.46
<b>Προηγούμενη νοσηλεία εντός 3μήνου, n/N (%)</b>	15 (19.2)	8 (18.6)	0.93
<b>Προηγούμενη λήψη αντιβιοτικών εντός 3μήνου, n/N (%)</b>	25 (32.1)	11 (25.6)	0.46
<b>Διάρκεια νοσηλείας μέχρι την έναρξη κολιστίνης, ημέρες (μ.τ.± τ.α.)</b>	16.6 ± 26.1	12 ± 8.3	0.72
<b>Διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ μέχρι την έναρξη της κολιστίνης, ημέρες (μ.τ. ± τ.α.)</b>	11.7 ± 8.7	11.3 ± 8.4	0.73

	Κολιστίνη ενδοφλέβια και εισπνεύσιμη (N=78)	Κολιστίνη ενδοφλέβια (N=43)	P value
<b>Διάρκεια μηχανικού αερισμού μέχρι την έναρξη της κολιστίνης, ημέρες (μ.τ. ± τ.α.)</b>	8.9 ± 6.1	8.4 ± 6.5	0.54
<b>Ειδικές θεραπείες, n/N (%)</b>			
Μετάγγιση αίματος	52 (66.7)	36 (83.7)	<b>0.04</b>
Αιμοδιήθηση	11 (14.1)	8 (18.6)	0.51
Αυξητικοί παράγοντες	8 (10.3)	6 (14)	0.54
<b>Ουροκαθετήρας, n/N (%)</b>	78 (100)	43 (100)	NA
<b>Τραχειοστομία, n/N (%)</b>	56 (71.8)	31 (72.1)	0.97
<b>Βρογχοσκόπηση, n/N (%)</b>	17 (21.8)	4 (9.3)	0.08
<b>Αντιβιοτικά μετά την έναρξη της κολιστίνης, ημέρες (μ.τ. ± τ.α.)</b>			
Αντιψευδομοναδικές πενικιλίνες	2.5 ± 5.3	1.8 ± 2.9	0.97
Αμινογλυκοσίδες	2.2 ± 4.4	2.1 ± 4.7	0.96
Φθοριοκινολόνες	1.9 ± 3.7	1.7 ± 2.7	0.68
Καρβαπενέμες	11.1 ± 9.8	8.9 ± 5.8	0.34
ΡΙφαμπικίνη	0.6 ± 2	0.2 ± 1	0.28
<b>Θεραπεία με άλλα δραστικά αντιβιοτικά, n/N (%)</b>	18 (23.1)	5 (11.6)	0.124
<b>Ενδοφλέβια κολιστίνη, ημέρες (μ.τ. ± τ.α.)</b>	16.9 9.8	13.7 11.2	<b>0.013</b>
<b>Δόση ενδοφλέβιας κολιστίνης, IU (μ.τ. ± τ.α.)</b>	(7.0 ± 2.4) x 10 <sup>6</sup>	(6.4 ± 2.3) x 10 <sup>6</sup>	0.13
<b>Υπεύθυνο παθογόνο, n/N (%)</b>			
<i>Acinetobacter baumannii</i>	57 (73.1)	35 (81.4)	0.30
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	17 (21.8)	5 (11.6)	0.16
<i>Klebsiella pneumonia</i>	4 (5.1)	3 (7)	0.68
<b>Ευαισθησία υπεύθυνου παθογόνου, n/N (%)</b>			
Ευαισθησία μόνο στην κολιστίνη	37 (47.4)	31 (72.1)	<b>0.009</b>
<b>Εκβάσεις, n/N (%)</b>			
Έκβαση λοίμωξης (ίαση)	62 (79.5)	26 (60.5)	<b>0.025</b>
Θνητότητα	31 (39.7)	19 (44.2)	0.63

	<b>Κολιστίνη ενδοφλέβια και εισπνεόμενη (N=78)</b>	<b>Κολιστίνη ενδοφλέβια (N=43)</b>	<b>P value</b>
<b>Θνητότητα εντός της ΜΕΘ</b>	28 (35.9)	17 (39.5)	0.69
<b>Θνητότητα στην υποομάδα ασθενών που δεν έλαβε άλλα αντιβιοτικά</b>	24/60 (40)	18/38 (47.4)	0.47

**Πίνακας 2. Προγνωστικοί παράγοντες θνητότητας (μονοπαράγοντική ανάλυση).**

	<b>Θάνατος N=50</b>	<b>Επιβίωση N=71</b>	<b>P value</b>
<b>Δημογραφικά</b>			
Ηλικία, έτη (μ.τ.±τ.α.)	64.4±15.7	56.6±18.9	<b>0.028</b>
Φύλο (άντρας), n/N(%)	39/50 (78)	53/71 (74.6)	0.67
APACHE II score (μ.τ.±τ.α.)	20.5±6.2	16.3±6.0	<b>0.001</b>
<b>Συννοσηρότητα, n/N(%)</b>			
Κακοήθεια	12/50 (24)	5/71 (7)	<b>0.008</b>
Καρδιαγγειακό	29/50 (58)	29/71 (40.8)	0.06
Αναπνευστικό	12/50 (24)	14/71 (19.7)	0.57
Σακχαρώδης διαβήτης	16/50 (32)	14/71 (19.7)	0.12
Ουροποιογεννητικό	7/50 (14)	8/71 (11.3)	0.65
Χρονία νεφρική ανεπάρκεια	6/50 (12)	4/71 (5.6)	0.21
Ηπατοπάθεια	1/50 (2)	2/71 (2.8)	0.78
Αιματολογικό	7/50 (14)	5/71 (7)	0.21
Νευρικό σύστημα	8/50 (16)	16/71 (22.5)	0.38
HIV λοίμωξη	0/50 (0)	1/71 (1.4)	0.40
<b>Προηγούμενη νοσηλεία εντός 3μήνου, n/N(%)</b>	11/50 (22)	12/71 (16.9)	0.48
<b>Προηγούμενη χρήση αντιβιοτικών εντός 3μήνου, n/N(%)</b>	18/50 (36)	18/71 (25.4)	0.21
<b>Διάρκεια νοσηλείας μέχρι την έναρξη της κολιστίνης, ημέρες (μ.τ.±τ.α.)</b>	17.5±29.0	13.2±21.6	0.31
<b>Διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ μέχρι την έναρξη της κολιστίνης, ημέρες (μ.τ.±τ.α.)</b>	11.9±8.5	11.3±8.7	0.66
<b>Διάρκεια μηχανικού αερισμού μέχρι την έναρξη της</b>	9.3±5.9	8.4±6.5	0.32

	<b>Θάνατος N=50</b>	<b>Επιβίωση N=71</b>	<b>P value</b>
<b>κολιστίνης, ημέρες (μ.τ.±τ.α.)</b>			
<b>Ειδικές θεραπείες, n/N(%)</b>			
Μετάγγιση αίματος	39/50 (78)	49/71 (69)	0.27
Αιμοδιήθηση	13/50 (26)	6/71 (8.5)	<b>0.009</b>
Αυξητικοί παράγοντες	9/50 (18)	5/71 (7)	0.06
<b>Ουροκαθετήρας, n/N(%)</b>	50/50 (100)	71/71 (100)	NA
<b>Τραχειοστομία, n/N(%)</b>	38/50 (76)	49/71 (69)	0.4
<b>Βρογχοσκόπηση, n/N(%)</b>	11/50 (22)	10/71 (14.1)	0.26
<b>Χορήγηση άλλων αντιβιοτικών μετά την έναρξη της κολιστίνης, ημέρες (μ.τ.±τ.α.)</b>			
Αντιψευδομοναδικές πενικιλίνες	2.0±3.5	2.4±5.2	0.80
Αμινογλυκοσίδες	2.3±4.2	2.0±4.7	0.27
Φθοριοκινολόνες	1.6±2.7	2.0±3.8	0.66
Καρβαπενέμες	10.4±10.2	10.3±7.3	0.58
Ριφαμπικίνη	0.5±1.8	0.4±1.6	0.57
<b>Ενδοφλέβια κολιστίνη, ημέρες (μ.τ.±τ.α.)</b>	14.5±8.5	16.7±11.5	0.50
<b>Δόση ενδοφλέβιας κολιστίνης, IU (μ.τ.±τ.α.)</b>	(5.9±2.3) x 10 <sup>6</sup>	(7.4±2.2) x 10 <sup>6</sup>	<b>0.001</b>
<b>Υπεύθυνο παθογόνο, n/N(%)</b>			
<i>Acinetobacter baumannii</i>	34/50 (68)	58/71 (81.7)	0.08
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13/50 (26)	9/71 (12.7)	0.06
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3/50 (6)	4/71 (5.6)	0.93
<b>Ευαισθησία υπεύθυνου παθογόνου, n/N(%)</b>			
Ευαισθησία μόνο στην κολιστίνη	32/50 (64)	36/71 (50.7)	0.15
<b>Έκβαση, n/N(%)</b>			
Έκβαση λοίμωξης (ίαση)	17/50 (34)	71/71 (100)	<b>0.001</b>
Χρήση κολιστίνης (ενδοφλέβια σε συνδυασμό με εισπνεόμενη)	31/50 (62)	47/71 (66.2)	0.64

**Πίνακας 3. Παράγοντες που σχετίστηκαν ανεξάρτητα με την επιβίωση στην πολυπαραγοντική ανάλυση\*.**

<b>Παράμετρος</b>	<b>OR (95% CI)</b>
APACHE II score (ανά μονάδα)	1.12 (1.04-1.20)
Υποκείμενη κακοήθεια	4.11 (1.18-14.23)
Ημερήσια δόση ενδοφλέβιας κολιστίνης (ανά MIU)	0.81 (0.68-0.96)

\* Η θεραπεία με εισπνεόμενη κολιστίνη, η ηλικία, και η διενέργεια αιμοδιήθησης δεν είχαν στατιστικώς σημαντική συσχέτιση με την επιβίωση στο πολυπαραγοντικό μοντέλο.

## 8. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

### 8.1. Κύρια ευρήματα

Το κύριο εύρημα της συγκριτικής μη παρεμβατικής μας μελέτης είναι ότι οι ασθενείς με πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά βακτήρια που έλαβαν θεραπεία με συνδυασμό ενδοφλέβιας και εισπνεόμενης κολιστίνης είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα υποχώρησης της πνευμονίας κλινικά κατά το τέλος της θεραπείας έναντι όσων έλαβαν ενδοφλέβια κολιστίνη χωρίς εισπνεόμενη [62/78 (79,5%) έναντι 26/43 (60,5%), αντίστοιχα,  $p=0,025$ ] (213). Η λήψη θεραπείας με εισπνεόμενη κολιστίνη ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για την υποχώρηση της πνευμονίας στην πολυπαραγοντική ανάλυση (OR 2,53, 95% CI 1,11–5,76). Στους περισσότερους ασθενείς [98/121 (80,1%)] της μελέτης μας, η κολιστίνη χορηγήθηκε ως το μόνο *in vitro* δραστικό αντιβιοτικό έναντι των υπεύθυνων παθογόνων. Η υπεροχή της θεραπείας με συνδυασμό ενδοφλέβιας και εισπνεόμενης κολιστίνης όσον αφορά την κλινική έκβαση των ασθενών διατηρήθηκε και στην υποομάδα των 98 ασθενών που δεν έλαβαν αλλά δραστικά αντιβιοτικά [46/60 (76,7%) έναντι 22/38 (57,9%) για τους ασθενείς που δεν έλαβαν εισπνεόμενη κολιστίνη,  $p=0,049$ ].

Από την άλλη πλευρά, η μελέτη μας δεν έδειξε διαφορά στη θνητότητα από κάθε αιτία κατά τη διάρκεια της νοσηλείας μεταξύ της ομάδας που έλαβε εισπνεόμενη κολιστίνη και της ομάδας που δεν έλαβε [31/78 (39,7%) έναντι 19/43 (44,2%), αντίστοιχα,  $p=0,63$ ]. Παρομοίως, δεν φάνηκε διαφορά και όσον αφορά τη θνητότητα στη μονάδα εντατικής θεραπείας [28/78 (35,9%) έναντι 17/43 (39,5%), αντίστοιχα ( $p=0,69$ )]. Η θεραπεία με εισπνεόμενη κολιστίνη δεν είχε επίδραση στη θνητότητα ούτε μετά από προσαρμογή για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Οι παράγοντες που βρέθηκε να συσχετίζονται ανεξάρτητα με τη θνητότητα κατά τη διάρκεια της νοσηλείας ήταν το σκορ APACHE II κατά την εισαγωγή στη μονάδα, η κακοήθεια ως υποκείμενο νόσημα και η συνολική ημερήσια δόση της ενδοφλέβιας κολιστίνης.

### 8.2. Ευρήματα από συναφείς μελέτες

#### 8.2.1. *In vivo*

Μια πειραματική μελέτη συνέκρινε τη θεραπεία με ενδοφλέβια έναντι νεφελοποιημένης κολιστίνης για πνευμονία από *P. aeruginosa* σε χοιρίδια που αερίζονταν μηχανικά (145). Μετά 24 ώρες θεραπείας, το ποσοστό των πνευμονικών τμημάτων που είχαν βακτηριακό φορτίο λιγότερο από  $10^2$  cfu/g ήταν 67% στα χοιρίδια που έλαβαν νεφελοποιημένη κολιστίνη, έναντι 28% σε όσα έλαβαν ενδοφλέβια κολιστίνη ( $p < 0.001$ ). Τα αντίστοιχο ποσοστό στα πειραματόζωα ελέγχου που δεν έλαβαν καμία θεραπεία ήταν 12%.

## 8.2.2. Κλινικές μελέτες

### 8.2.2.1. Εισπνεόμενη κολιστίνη σε συνδυασμό με ενδοφλέβια κολιστίνη

Στο νοσοκομείο της μελέτης μας, είχε προηγηθεί της παρούσας μελέτης, μια προοπτική, μη συγκριτική μελέτη που συμπεριέλαβε συνεχόμενους ασθενείς με πνευμονία σχετιζόμενης με αναπνευστήρα από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά βακτήρια οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με εισπνεόμενη κολιστίνη (214). Συγκεκριμένα, η μελέτη αυτή συμπεριέλαβε 60 ασθενείς με πνευμονία από *A. baumannii* (37 ασθενείς), *P. aeruginosa* (12 ασθενείς) ή *K. pneumoniae* (11 ασθενείς). Από αυτούς, οι 57 έλαβαν ενδοφλεβίως κολιστίνη και άλλα αντιβιοτικά, ενώ οι υπόλοιποι τρεις έλαβαν ενδοφλεβίως μεροπενέμη. Κλινική ίαση ή βελτίωση της πνευμονίας που σχετίζεται με τον αναπνευστήρα παρατηρήθηκε σε 50 (83,3%) ασθενείς. Η θνητότητα από κάθε αιτία ήταν 25% ενώ η αποδοτέα στην πνευμονία θνητότητα ήταν 16,6%. Νεφροτοξικότητα παρατηρήθηκε σε 9 (15,7%) από τους ασθενείς που έλαβαν ενδοφλέβια κολιστίνη. Βρογχόσπασμος, διαταραχή των αερίων του αίματος, διαταραχή της μηχανικής των πνευμόνων ή νευροτοξικότητα, δεν παρατηρήθηκε σε κανέναν ασθενή. Οι μισοί (30) από τους ασθενείς είχαν λοίμωξη από στέλεχος που ήταν ευαίσθητο μόνο στην κολιστίνη. Σε αυτή την ομάδα, το ποσοστό της κλινικής ανταπόκρισης της πνευμονίας ήταν 70%, και η θνητότητα από κάθε αιτία ήταν 30%.

Μια αναδρομική μελέτη ασθενών-μαρτύρων (1:1), που διενεργήθηκε στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου Κρήτης μεταξύ 2005 και 2008, συμπεριέλαβε 86 ασθενείς μιας μικτής μονάδας εντατικής θεραπείας με μικροβιολογικά τεκμηριωμένη πνευμονία σχετιζόμενης με αναπνευστήρα λόγω ευαίσθητου μόνο στην κολιστίνη *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, ή *K. pneumoniae*. Σαράντα τρεις ασθενείς που έλαβαν ενδοφλέβια κολιστίνη σε συνδυασμό με εισπνεόμενη κολιστίνη συγκρίθηκαν με 43 εξομοιωμένους ασθενείς που έλαβαν ενδοφλέβια κολιστίνη μόνο (215). Η συνολική ημερήσια δόση της εισπνεόμενης κολιστίνης ήταν 2 MIU, σε δύο διαιρεμένες δόσεις, ενώ η συνολική ημερήσια δόση της ενδοφλέβιας κολιστίνης ήταν 9 MIU, σε τρεις διαιρεμένες δόσεις, για φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η διάμεση διάρκεια θεραπείας με κολιστίνη ήταν συγκρίσιμη μεταξύ των δυο ομάδων ασθενών [10 ημέρες (εύρος 4-36 ημέρες) για την ενδοφλέβια κολιστίνη και 13 ημέρες (εύρος 5-56 ημέρες) για τον συνδυασμό εισπνεόμενης και ενδοφλέβιας κολιστίνης].

Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά τη μικροβιολογική εκρίζωση ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών [17/34 (50%) ασθενείς που έλαβαν ενδοφλέβια κολιστίνη και 19/32 (45%) ασθενείς που έλαβαν εισπνεόμενη και ενδοφλέβια κολιστίνη]. Οι ασθενείς που έλαβαν εισπνεόμενη και ενδοφλέβια κολιστίνη παρουσίασαν οριακά καλύτερα ποσοστά κλινικής ίασης, 23/43 (54%) σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο ενδοφλέβια κολιστίνη 14/43 (32,5%),  $p=0.05$ . Παρ' όλα αυτά, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά την



κλινική επιτυχία (ίαση ή βελτίωση) μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών, 26/43 (60%) για τους ασθενείς που έλαβαν ενδοφλέβια κολιστίνη έναντι 33/43 (74%) για τους ασθενείς που έλαβαν εισπνεόμενη και ενδοφλέβια κολιστίνη,  $p=0.10$ . Η πολυπαραγοντική μελέτη δεν ανέδειξε διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών. Διενεργήθηκε μια υποανάλυση των ασθενών που είχαν πνευμονία σχετιζόμενη με αναπνευστήρα λόγω *A. baumannii*, που ήταν το συχνότερα ανευρισκόμενο βακτηριακό παθογόνο στέλεχος, για να εξαλειφθούν πιθανές επιδράσεις των άλλων λιγότερο συχνών βακτηριακών ειδών. Η υποανάλυση αυτή δεν ανέδειξε διαφορές όσον αφορά την κλινική ίαση, τη μικροβιολογική εκρίζωση και τη θνητότητα μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών.

Η ολική θνητότητα στη μονάδα εντατικής θεραπείας για όλους τους ασθενείς ήταν 18/43 (42%) για όσους έλαβαν ενδοφλέβια κολιστίνη και 10/43 (24%) για όσους έλαβαν εισπνεόμενη και ενδοφλέβια κολιστίνη,  $p=0.06$ . Η αποδιδόμενη στην πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα θνητότητα ήταν 11/43 (26%) για τους ασθενείς που έλαβαν ενδοφλέβια κολιστίνη και 7/43 (16%) για τους ασθενείς που έλαβαν εισπνεόμενη και ενδοφλέβια κολιστίνη,  $p=0.28$ . Οι καμπύλες επιβίωσης Kaplan-Meier δεν ανέδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην ολική θνητότητα ( $p=0.888$ , log-rank test) ή στην αποδιδόμενη θνητότητα στην πνευμονία σχετιζόμενη με αναπνευστήρα ( $p=0.268$ , log-rank test).

Όσον αφορά την τοξικότητα, το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν νεφροτοξικότητα ήταν ακριβώς το ίδιο μεταξύ των δύο ομάδων (19%). Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε σοβαρή παρενέργεια από το αναπνευστικό με τη χορήγηση της εισπνεόμενης κολιστίνης (όπως βρογχόσπασμο).

Μία νεότερη μελέτη, με παρόμοια μεθοδολογία με την παραπάνω μελέτη από την Κρήτη, επιχείρησε επίσης να εξετάσει το ερώτημα αν η προσθήκη εισπνεόμενης κολιστίνης σε ενδοφλέβια κολιστίνη υπερτερεί της θεραπείας με ενδοφλέβια κολιστίνη μόνο, σε ασθενείς με πνευμονία σχετιζόμενης με αναπνευστήρα και προκαλείται από ευαισθητα μόνο στην κολιστίνη στελέχη *A. baumannii*, *P. aeruginosa* και *K. pneumoniae* (216). Η μελέτη ήταν αναδρομική, ενός κέντρου στην Ιταλία, και συμπεριέλαβε 104 ασθενείς που έλαβαν συνδυασμό εισπνεόμενης και ενδοφλέβιας κολιστίνης καθώς και άλλους 104 εξομοιωμένους ασθενείς ως προς την ηλικία και τη βαρύτητα της νόσου. Η ενδοφλέβια κολιστίνη χορηγήθηκε στη δόση 100.000 IU ανά kg βάρους σώματος ενώ η εισπνεόμενη κολιστίνη χορηγήθηκε σε συνολική ημερήσια δόση 3 εκατομμυρίων IU (σε τρεις διαιρεμένες δόσεις), με τη βοήθεια προωθητικού νεφελοποιητή ή νεφελοποιητή υπερήχων.

Η κλινική ίαση ήταν καλύτερη για τους ασθενείς που έλαβαν επικουρική εισπνεόμενη κολιστίνη έναντι αυτών που έλαβαν μόνο ενδοφλέβια κολιστίνη (69,2% έναντι 54,8%, αντίστοιχα,  $p=0,03$ ), ενώ μικρότερη ήταν και η διάρκεια της μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής μετά την έναρξη του επεισοδίου της

πνευμονίας (διάμεση τιμή 8 έναντι 12 ημέρες,  $p=0,001$ ). Παρατηρήθηκε επίσης μια οριακά μη στατιστικώς σημαντική τάση για καλύτερη μικροβιολογική ίαση με την επικουρική εισπνεόμενη κολιστίνη (63,4% έναντι 50%,  $p=0,08$ ) στους ασθενείς που είχαν επαναληπτικές καλλιέργειες. Η θνητότητα στη μονάδα εντατικής θεραπείας από κάθε αιτία δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων. Αναφορικά με την ασφάλεια, νεφροτοξικότητα παρατηρήθηκε σε παρόμοιο ποσοστό των ασθενών (25% έναντι 22%, αντίστοιχα). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, η χρήση επικουρικής εισπνεόμενης κολιστίνης ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας καλύτερης κλινικής ίασης [OR (95% CI): 2,6 (1,3-5,2)].

Μια άλλη μελέτη εξέτασε επίσης το ερώτημα αν η εισπνεόμενη κολιστίνη βελτιώνει την έκβαση των ασθενών με πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα και προκαλείται από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά βακτήρια, ειδικότερα *A. baumannii* (61 ασθενείς) και *P. aeruginosa* (53 ασθενείς) (217). Η μελέτη αυτή ήταν αναδρομική μελέτη κοόρτης και διενεργήθηκε σε τρία κέντρα των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής. Συμπεριλήφθηκαν 95 ασθενείς, εκ των οποίων 51 έλαβαν ενδοφλέβια κολιστίνη και 44 έλαβαν συνδυασμό ενδοφλέβιας με εισπνεόμενη κολιστίνη. Η δόση του ενδοφλέβιου Colistimethate sodium αντιστοιχούσε σε 5 mg βάσης κολιστίνης ανά kg βάρους για φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η συνολική ημερήσια δόση του εισπνεόμενου Colistimethate sodium ήταν συνήθως 150 mg βάσης κολιστίνης (περίπου 1,9 MIU), σε 2 διαιρεμένες δόσεις. Η εισπνεόμενη κολιστίνη χορηγήθηκε είτε με προωθητικό νεφελοποιητή είτε με νεφελοποιητή παλλόμενου πλέγματος με στόχο την παραγωγή σωματιδίων διαμέτρου 1-5  $\mu\text{m}$ .

Περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα της επικουρικής εισπνεόμενης κολιστίνης είχαν λοίμωξη από *A. baumannii*, ενώ περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα της ενδοφλέβιας μόνο κολιστίνης έλαβαν και άλλα ενδοφλέβια αντιβιοτικά. Δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ της ομάδας της επικουρικής εισπνεόμενης και της ομάδας της ενδοφλέβιας μόνο κολιστίνης όσον αφορά την κλινική ίαση (54,5% έναντι 39,2%,  $p=0,135$ ), τη μικροβιολογική ίαση ( $p = 0.805$ ) και την ολική θνητότητα. Υπήρχε οριακά μη στατιστικώς σημαντική τάση για μικρότερο ποσοστό θνητότητας που ήταν αποδοτέο στην πνευμονία στην ομάδα της εισπνεόμενης κολιστίνης (40,0% έναντι 70,4%,  $p=0,055$ ). Επίσης, σε μια υποομάδα ασθενών που η μικροβιολογική διάγνωση έγινε με βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα, η κλινική ίαση ήταν καλύτερη στην ομάδα της επικουρικής εισπνεόμενης κολιστίνης (57,1% έναντι 31,3%,  $p=0,03$ ). Η τοξικότητα δεν μελετήθηκε.

#### **8.2.2.2. Εισπνεόμενη κολιστίνη σε συνδυασμό με άλλα αντιβιοτικά**

Μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, με ανοικτή επισήμανση, εξέτασε την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της εισπνεόμενης κολιστίνης ως επικουρικής θεραπείας σε άλλα ενδοφλέβια αντιβιοτικά για ασθενείς με πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα από Gram-αρνητικά βακτήρια (218). Η μελέτη αυτή έγινε σε ένα πανεπιστημιακό νοσοκομείο στην Ταϊλάνδη. Εκατό ενήλικες ασθενείς

τυχαιοποιήθηκαν σε εισπνεόμενη κολιστίνη 2,25 MIU δις ημερησίως ή εισπνεόμενο φυσιολογικό ορό και έλαβαν επίσης ενδοφλέβια αντιβιοτικά κατά την κρίση των θεραπόντων γιατρών. Η εισπνεόμενη θεραπεία χορηγήθηκε είτε με προωθητικό νεφελοποιητή (τύπου τζετ) είτε με νεφελοποιητή υπερήχων. Τα παθογόνα βακτήρια ήταν κυρίως *A. baumannii* και *P. aeruginosa*, εκ των οποίων 45% και 5%, αντίστοιχα, ήταν ανθεκτικά στις καρβαπενέμες. Ενδοφλέβια κολιστίνη έλαβε το 35,3% και 20,4% των ασθενών που έλαβαν εισπνεόμενη κολιστίνη και φυσιολογικό ορό, αντίστοιχα, ενώ 31,4% και 40,8% των ασθενών, αντίστοιχα, έλαβαν καρβαπενέμη.

Δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των δυο ομάδων όσον αφορά την κλινική έκβαση στις 28 ημέρες μετά την έναρξη τις εισπνεόμενης θεραπείας. Συγκεκριμένα, 51,0% έναντι 53,1% των ασθενών που έλαβαν εισπνεόμενη κολιστίνη και φυσιολογικό ορό, αντίστοιχα, είχαν ευνοϊκή κλινική έκβαση ( $p=0,84$ ). Επίσης, δεν υπήρχε διαφορά και ως προς τη θνητότητα από κάθε αιτία ή την οφειλόμενη στην πνευμονία θνητότητα, στις 28 ημέρες. Όμως, περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα της εισπνεόμενης κολιστίνης είχαν ευνοϊκό μικροβιολογικό αποτέλεσμα (60,9% έναντι 38,2%,  $p=0,03$ ). Δεν υπήρχε διαφορά όσον αφορά την ανάπτυξη νεφροτοξικότητας (25,5% έναντι 22,4%,  $p=0,82$ ) ή την εκδήλωση βρογχοσπασμού (7,8% έναντι 2,0%,  $p=0,36$ ).

### **8.2.2.3. Εισπνεόμενη κολιστίνη ως μονοθεραπεία**

Μια προοπτική μελέτη συμπεριέλαβε ασθενείς με μικροβιολογικά τεκμηριωμένη πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα οι οποίοι νοσηλεύονταν σε μια μικτή μονάδα εντατικής θεραπείας σε ένα νοσοκομείο της Γαλλίας (209). Οι ασθενείς με ευαίσθητο βακτηριακό στέλεχος έλαβαν θεραπεία με μια αντιψευδομοναδική β-λακτάμη (τικαρκιλλίνη, πιπερακιλλίνη, κεφταζιδίμη ή ιμιπενέμη) για 14 ημέρες, σε συνδυασμό με μια αμινογλυκοσίδη ή κινολόνη για 3 ημέρες ενδοφλεβίως. Οι υπόλοιποι ασθενείς που είχαν πολυανθεκτικό βακτηριακό στέλεχος έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση νεφελοποιημένης κολιστίνης (5 MIU τρις ημερησίως) για 7-19 ημέρες, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μια αμινογλυκοσίδη ενδοφλεβίως για 3 ημέρες. Το ποσοστό κλινικής ίασης τη 14<sup>η</sup> ημέρα (τέλος θεραπείας) δεν διέφερε μεταξύ των ασθενών με ευαίσθητο βακτηριακό στέλεχος (66%,  $n = 122$ ) και των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία εισπνεόμενης κολιστίνης (68%,  $n = 28$ ) ή συνδυαστική θεραπεία εισπνεόμενης κολιστίνης (67%,  $n = 15$ ). Η ολική θνητότητα στη μονάδα εντατικής θεραπείας επίσης δεν διέφερε μεταξύ των ασθενών με ευαίσθητο στέλεχος και αυτών με πολυανθεκτικό στέλεχος (23% έναντι 16%). Αξίζει να σημειωθεί όμως ότι η ομάδα που έλαβε την εισπνεόμενη κολιστίνη είχε αριθμητικά μεγαλύτερο ποσοστό επιμένουσας κλινικά και μικροβιολογικά πνευμονίας από *P. aeruginosa* τη 14η ημέρα (10/32, 31% έναντι 21/113, 19%) καθώς και κλινικής και μικροβιολογικής υποτροπής της πνευμονίας από *P. aeruginosa* μετά τις 14 ημέρες (6/32, 26% έναντι

11/113, 10%) σε σχέση με την ομάδα με το ευαίσθητο στέλεχος, διαφορές όμως που δεν ήταν στατιστικώς σημαντικές ( $P = 0.122$  και  $0.162$ , αντίστοιχα).

Μια άλλη μελέτη, σε ένα κέντρο στην Ταϊβάν, εξέτασε αναδρομικά ασθενείς που είχαν λάβει εισπνεόμενη κολιστίνη για τη θεραπεία πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα από *A. baumannii* που ήταν ευαίσθητο μόνο στην κολιστίνη (219). Συμπεριλήφθηκαν 45 ασθενείς, εκ των οποίων μόνο 6 έλαβαν θεραπεία και με ενδοφλέβια κολιστίνη. Οι υπόλοιποι έλαβαν άλλα ενδοφλέβια αντιβιοτικά (που δεν ήταν όμως *in vitro* δραστικά). Όλοι οι ασθενείς είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με άλλα αντιβιοτικά, ενώ αρκετοί είχαν επιδεινωμένη νεφρική λειτουργία. Η μέση συνολική ημερήσια δόση της εισπνεόμενης κολιστίνης ήταν 4,3 MIU (με εύρος από 2 έως 6 MIU). Το 57,8% των ασθενών ιάθηκαν ή βελτιώθηκαν κλινικά, ενώ στο 31,1% η θεραπεία με εισπνεόμενη κολιστίνη θεωρήθηκε ότι απέτυχε. Η ολική θνητότητα ήταν 42,2%. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες που να σχετίζονται με την εισπνεόμενη κολιστίνη.

#### **8.2.2.4. Εισπνεόμενη έναντι ενδοφλέβιας κολιστίνης**

Μια αναδρομική μελέτη, εξέτασε 20 ασθενείς με νοσοκομειακή πνευμονία από πολυανθεκτική *P. aeruginosa*, που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβια ή/και εισπνεόμενη κολιστίνη, σε ένα κέντρο στο Βέλγιο (220). Ειδικότερα, 6 ασθενείς έλαβαν εισπνεόμενη κολιστίνη, 5 έλαβαν ενδοφλέβια κολιστίνη, ενώ 9 έλαβαν συνδυασμό εισπνεόμενης και ενδοφλέβιας κολιστίνης. Σε 6 από τους ασθενείς, η νοσοκομειακή πνευμονία σχετιζόταν με αναπνευστήρα. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν επιπρόσθετα ενδοφλεβίως πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη ή μεροπενέμη. Στις μισές περιπτώσεις, το παθογόνο στέλεχος ήταν ευαίσθητο μόνο στην κολιστίνη. Η συνολική ημερήσια δόση της εισπνεόμενης κολιστίνης ήταν 6 MIU (σε τρεις διαιρεμένες δόσεις). Κλινική ανταπόκριση παρατηρήθηκε σε όλους τους 6 ασθενείς που έλαβαν μόνο εισπνεόμενη κολιστίνη, σε 2 εκ των 5 ασθενών που έλαβαν μόνο ενδοφλέβια κολιστίνη και σε 7 εκ των 9 ασθενών που έλαβαν συνδυασμό εισπνεόμενης και ενδοφλέβιας κολιστίνης.

Μια τυχαιοποιημένη, μονή τυφλή κλινική μελέτη, σε ένα κέντρο στην Τυνησία, εξέτασε την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της εισπνεόμενης έναντι της ενδοφλέβιας κολιστίνης για ασθενείς με πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα από Gram-αρνητικά βακτήρια (221). Η εισπνεόμενη κολιστίνη χορηγήθηκε σε συνολική ημερήσια δόση 12 εκατομμυρίων IU (σε τρεις διαιρεμένες δόσεις), μέσω ενός νεφελοποιητή παλλόμενης πλάκας (vibrating plate) με υπερήχους (Aeroneb Pro<sup>®</sup>, Aerogen Nektar Corporation, Galway, Ireland). Χρησιμοποιήθηκαν ειδικές ρυθμίσεις στον αναπνευστήρα κατά τη χορήγηση της εισπνεόμενης κολιστίνης. Η δόση της μειώθηκε κατά 40% μετά την αποσωλήνωση, κατά το ποσοστό δηλαδή που θεωρήθηκε ότι η εισπνεόμενη κολιστίνη εναποτίθεται εξωπνευμονικά όταν χορηγείται μέσω αναπνευστήρα (145). Η ενδοφλέβια κολιστίνη χορηγήθηκε σε συνολική ημερήσια δόση 9 εκατομμυρίων IU για

φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η εμπειρική θεραπεία περιελάμβανε τη χορήγηση ιμιπενέμης σε κάθε σκέλος της μελέτης. Ανάλογα με τα μικροβιολογικά αποτελέσματα, η συγχορηγούμενη θεραπεία συνεχιζόταν, τροποποιούνταν με αλλαγή σε δραστικά αντιβιοτικά ή διακοπτόταν αν το στέλεχος ήταν ευαίσθητο μόνο στην κολιστίνη.

Συνολικά συμπεριλήφθηκαν 73 ασθενείς στην ομάδα της εισπνεόμενης κολιστίνης και 76 στην ομάδα της ενδοφλέβιας. Δεκατρείς και 12 ασθενείς έλαβαν μονοθεραπεία με εισπνεόμενη ή ενδοφλέβια κολιστίνη, ως στοχευμένη θεραπεία. Τα συχνότερα παθογόνα σε όλους τους ασθενείς ήταν το *A. baumannii* (n=68), η *P. aeruginosa* (n=26) και τα εντεροβακτηριακά (n=24), ενώ 5 ασθενείς είχαν λοίμωξη με *S. maltophilia* και σε 26 ασθενείς δεν απομονώθηκε κανένα παθογόνο.

Δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ της θεραπείας με εισπνεόμενη έναντι της ενδοφλέβιας κολιστίνης όσον αφορά την κλινική επιτυχία (67,1 % έναντι 72,0% ,  $p=0.59$ ), τη μικροβιολογική εκρίζωση, τη διάρκεια της νοσηλείας στη μονάδα εντατικής θεραπείας καθώς και τη θνητότητα από κάθε αιτία στις 28 ημέρες. Οι ασθενείς που έλαβαν εισπνεόμενη κολιστίνη είχαν ταχύτερη μικροβιολογική εκρίζωση κατά 1,4 ημέρες (9,9 έναντι 11,3 ημέρες,  $p=0,023$ ) και ταχύτερη αποδέσμευση από τον αναπνευστήρα κατά 5 ημέρες (13 έναντι 18 ημέρες,  $p=0,012$ ). Όσον αφορά τους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με εισπνεόμενη ή ενδοφλέβια κολιστίνη, τα ποσοστά κλινικής επιτυχίας δεν διέφεραν (84% έναντι 58%,  $p=0,02$ ).

Στο σύνολο των ασθενών, η νεφροτοξικότητα ήταν λιγότερο συχνή σε όσους έλαβαν εισπνεόμενη κολιστίνη (17,8% έναντι 39,4%,  $p=0,004$ ) και η εμφάνιση οξείας νεφρικής βλάβης καθυστέρησε περισσότερο (8,7 έναντι 5,1 ημέρες,  $p<0,001$ ) σε σχέση με όσους έλαβαν ενδοφλέβια κολιστίνη. Λιγότεροι ασθενείς χρειάστηκαν υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας στην ομάδα της εισπνεόμενης κολιστίνης. Η χρήση ενδοφλέβιας κολιστίνης ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για την εμφάνιση νεφροτοξικότητας μετά από προσαρμογή για τη χρήση άλλων νεφροτοξικών παραγόντων. Βρογχόσπασμος παρατηρήθηκε σε 2,7% των ασθενών που έλαβαν εισπνεόμενη κολιστίνη και αντιμετωπίστηκε με βρογχοδιασταλτικά. Νευροτοξικότητα που να μπορούσε να σχετισθεί με τη θεραπεία με κολιστίνη παρατηρήθηκε σε 12% έναντι 9,2% των ασθενών ( $p=0,66$ ), αλλά θα μπορούσε να αποδοθεί και σε άλλα νευροτοξικά φάρμακα.

#### **8.2.2.5. Συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις**

Δεδομένων των διαφορών μεταξύ των σχετικών μελετών όσον αφορά τον σχεδιασμό τους και τα αποτελέσματα, καθώς και του μικρού σχετικά αριθμού των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στις περισσότερες από αυτές, γεγονός που περιορίζει τη στατιστική ισχύ τους, το ερώτημα αν η εισπνεόμενη κολιστίνη βελτιώνει την έκβαση ασθενών με πνευμονία του αναπνευστήρα από

πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά βακτήρια έχει γίνει αντικείμενο συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση συμπεριέλαβε 8 σχετικές συγκριτικές μελέτες, εκ των οποίων οι 7 ήταν μελέτες παρατήρησης (εκ των οποίων, η δεύτερη με το μεγαλύτερο αριθμό ασθενών ήταν η παρούσα μελέτη) και η μία ήταν τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή (222). Οι μελέτες αυτές συνέκριναν τη θεραπεία με συνδυασμό εισπνεόμενης με ενδοφλέβια κολιστίνη έναντι θεραπείας με ενδοφλέβια κολιστίνη. Εξαιρέση αποτελούσαν δύο μελέτες, στις οποίες η εισπνεόμενη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με άλλα ενδοφλέβια αντιβιοτικά ή ως μονοθεραπεία, ενώ η ομάδα ελέγχου έλαβε ενδοφλέβια κολιστίνη στη μία από τις μελέτες και άλλα αντιβιοτικά στην άλλη μελέτη. Δύο από τις μελέτες συμπεριέλαβαν ασθενείς με νοσοκομειακή πνευμονία (όχι αποκλειστικά δηλαδή ασθενείς με πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα) και μια ακόμη μελέτη συμπεριέλαβε και ασθενείς με τραχειοβρογχίτιδα.

Στη μετα-ανάλυση των οχτώ παραπάνω μελετών με σύνολο 690 ασθενείς, η επικουρική εισπνεόμενη κολιστίνη συσχετίστηκε με μεγαλύτερη πιθανότητα κλινικής επιτυχίας (OR: 1,57, 95% CI: 1,14–2,15;  $p=0,006$ ). Όμως, το επίπεδο της τεκμηρίωσης βάσει της αξιολόγησης της ποιότητας των μελετών που συμπεριλήφθηκαν κρίθηκε αρκετά χαμηλό. Η επικουρική εισπνεόμενη κολιστίνη σχετίστηκε επίσης με μεγαλύτερη πιθανότητα μικροβιολογικής εκρίζωσης έναντι της ενδοφλέβιας κολιστίνης (OR, 1.61; 95% CI, 1.11–2.35;  $p = 0.01$ ), και μικρότερη σχετιζόμενη με τη λοίμωξη θνητότητα (OR, 0.58; 95% CI, 0.34–0.96;  $p = 0.04$ ), χωρίς αύξηση της νεφροτοξικότητας. Η θνητότητα από κάθε αιτία δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων (OR, 0.74; 95% CI, 0.54–1.01;  $p = 0.06$ ). Νευροτοξικότητα δεν παρατηρήθηκε, ενώ τα ποσοστά ανάπτυξης ανθεκτικών στην κολιστίνη στελεχών ήταν πολύ χαμηλά.

Μία λίγο πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση, με το ίδιο θέμα, δηλαδή τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της θεραπείας με συνδυασμό εισπνεόμενης και ενδοφλέβιας κολιστίνης έναντι ενδοφλέβιας κολιστίνης μόνο, κατέληξε στα ίδια συμπεράσματα με την παραπάνω μετα-ανάλυση (223). Η νεότερη αυτή μετα-ανάλυση έδειξε επιπλέον ότι η θνητότητα από κάθε αιτία ήταν μικρότερη στην ομάδα που έλαβε επικουρική εισπνεόμενη κολιστίνη σε σχέση με την ομάδα που έλαβε την ενδοφλέβια κολιστίνη μόνο (OR = 0.69, 95% CI 0.50–0.95;  $P = 0.02$ ), συμπεριλαμβάνοντας δεδομένα εννέα μελετών με συνολικά 672 ασθενείς. Αναφορικά με την κλινική έκβαση, η επικουρική εισπνεόμενη κολιστίνη συσχετίστηκε με μεγαλύτερη πιθανότητα κλινικής ανταπόκρισης (συνδυασμού ίασης και βελτίωσης), και έτεινε να συσχετισθεί με μεγαλύτερη πιθανότητα κλινικής ίασης (OR = 1.69, 95% CI 0.98–2.91;  $P = 0.06$ , σύμφωνα με δεδομένα από πέντε μελέτες).

#### 8.2.2.6. Τραχειοβρογχίτιδα

Σε ασθενείς με κυστική ίνωση, η εισπνεόμενη κολιστίνη έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία για την αντιμετώπιση του αποικισμού του τραχειοβρογχικού δέντρου από *P. aeruginosa* (224). Στους ασθενείς αυτούς τα στελέχη *P. aeruginosa* αποκτούν συχνά βλεννώδη φαινότυπο που σχετίζεται με την παρουσία βιοϋμενίου και συνεπάγεται μεγαλύτερη αντίσταση στη θεραπεία σε σχέση με τα πλαγκτονικά βακτήρια (225).

Η εισπνεόμενη κολιστίνη έχει μελετηθεί και για τη θεραπεία της τραχειοβρογχίτιδας που σχετίζεται με αναπνευστήρα. Μία αναδρομική μελέτη από ένα κέντρο στην Ταϊβάν εξέτασε τη μικροβιολογική εκρίζωση σε ασθενείς με εμμένουσες θετικές καλλιέργειες αναπνευστικών εκκρίσεων με ανθεκτικό στις καρβαπενέμες *A. baumannii* που έλαβαν εισπνεόμενη κολιστίνη έναντι εξομοιωμένων ασθενών, ως προς την ηλικία και τη βαρύτητα της κλινικής κατάστασης, που δεν έλαβαν εισπνεόμενη κολιστίνη (226). Κανένας από τους ασθενείς δεν έλαβε ενδοφλέβια κολιστίνη βάσει του πρωτοκόλλου της μελέτης, αλλά οι μισοί περίπου έλαβαν ταυτόχρονα αλλά δραστικά αντιβιοτικά, όπως σουλμπακτάμη και τιγκεκυκλίνη, ενδοφλεβίως. Η εισπνεόμενη κολιστίνη χορηγήθηκε σε συνολική ημερήσια δόση 4 εκατομμυρίων IU (σε δύο διαιρεμένες δόσεις) διαμέσου ενός προωθητικού νεφελοποιητή. Συνολικά συμπεριλήφθηκαν 39 ασθενείς σε καθεμία από τις δύο ομάδες (σύνολο 78 ασθενείς). Από αυτούς οι 58, βρίσκονταν υπό μηχανικό αερισμό ή είχαν τραχειοστομία.

Η χρήση εισπνεόμενης κολιστίνης σχετίστηκε με υψηλότερο ποσοστό μικροβιολογικής εκρίζωσης εντός 14 ημερών (84,6% έναντι 10,3%,  $p < 0,001$ ), και μάλιστα ως ισχυρός ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας στην πολυπαραγοντική ανάλυση [OR (95% CI): 266,3 (11,3–6302,2)]. Η διάρκεια του αποικισμού με *A. baumannii* μειώθηκε κατά 13 ημέρες στους ασθενείς που έλαβαν εισπνεόμενη κολιστίνη ( $p < 0,001$ ). Η θεραπεία με εισπνεόμενη κολιστίνη ήταν μικροβιολογικά αποτελεσματική σε 5 εκ των 6 ασθενών που είχαν ανθεκτικό στην κολιστίνη στέλεχος, γεγονός που μπορεί να δηλώνει την επίτευξη υψηλότερων επιπέδων από την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση στο τραχειοβρογχικό δέντρο. Παραταύτα, 21,2% των 33 ασθενών που επέτυχαν μικροβιολογική εκρίζωση με την εισπνεόμενη κολιστίνη, επαναποικίσθηκαν κατά τη διάρκεια της μελέτης. Στην υποομάδα των ασθενών που είχαν τραχειοβρογχίτιδα (σε αντιδιαστολή με πνευμονία), μικροβιολογική εκρίζωση εντός 14 ημερών επιτεύχθηκε σε 22/23 (95,7%) όσων έλαβαν εισπνεόμενη κολιστίνη έναντι 2/27 (7,4%) όσων δεν έλαβαν ( $p < 0,001$ ). Αύξηση της ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης της κολιστίνης σε διαδοχικά βακτηριακά στελέχη με τον ίδιο τύπο ηλεκτροφόρησης σε παλλόμενο πεδίο (PFGE) παρατηρήθηκε σε 28,6% των ασθενών που έλαβαν εισπνεόμενη κολιστίνη έναντι 13,3% των ασθενών που δεν έλαβαν, αλλά η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικώς σημαντική ( $p = 0,15$ ). Η εισπνεόμενη κολιστίνη δεν σχετίστηκε με βελτίωση της

θνητότητας στις 28 ημέρες. Όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες, δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά την εμφάνιση νεφροτοξικότητας ή βρογχοσπασμού που να απαιτεί τη χρήση βρογχοδιασταλτικού.

#### **8.2.2.7. Πρόληψη ανάπτυξης πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα**

Η χορήγηση κολιστίνης από του στόματος έχει δοκιμαστεί με επιτυχία για την προφύλαξη λοιμώξεων και ειδικότερα πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα στους ασθενείς που νοσηλεύονται σε μονάδα εντατικής θεραπείας, στα πλαίσια πρωτοκόλλων εκλεκτικού καθαρισμού του πεπτικού σωλήνα από μικρόβια (selective digestive tract decontamination). Με αυτόν τον σκοπό, έχει δοκιμαστεί και η τοπική χορήγηση κολιστίνης στο τραχειοβρογχικό δένδρο για την πρόληψη της πνευμονίας σε διασωληνωμένους ασθενείς. Η ιδέα αυτή δεν είναι νέα και χρονολογείται από τη δεκαετία του 1970, με πολλές ενθαρρυντικές μελέτες σε πειραματικά μοντέλα λοίμωξης (18).

Μια πρόσφατη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή ανοικτής επισήμανσης, σε μια ελληνική μονάδα εντατικής θεραπείας, εξέτασε τον ρόλο της νεφελοποιημένης κολιστίνης έναντι νεφελοποιημένου φυσιολογικού ορού για την πρόληψη της πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα σε 168 ασθενείς (227). Η κολιστίνη χορηγήθηκε σε συνολική ημερήσια δόση 1,5 εκατομμυρίου IU (σε τρεις διαιρεμένες δόσεις) για 10 μέρες ή μέχρι την αποσωλήνωση, διαμέσου προωθητικού νεφελοποιητή. Η χορήγηση εισπνεόμενης κολιστίνης δεν οδήγησε σε μείωση της συχνότητας εμφάνισης πνευμονίας εντός 30 ημερών σε σχέση με το φυσιολογικό ορό (16.7% έναντι 29.8%,  $p=0.07$ ). Όμως η εισπνεόμενη κολιστίνη οδήγησε (ανεξάρτητα από πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες) σε μείωση της πυκνότητας επίπτωσης της πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα (δηλαδή των επεισοδίων ανά 1000 μέρες στον αναπνευστήρα), της πνευμονίας ειδικά από Gram-αρνητικά ή πολυανθεκτικά βακτήρια, χωρίς να αυξηθεί η πιθανότητα εμφάνισης ανθεκτικών στελεχών στην κολιστίνη ή πολυανθεκτικών στελεχών. Η πιθανότητα εμφάνισης τραχειοβρογχίτιδας που σχετίζεται με αναπνευστήρα δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων, όπως επίσης δεν διέφερε και η θνητότητα στη μονάδα εντατικής θεραπείας. Παρατηρήθηκαν οκτώ περιπτώσεις βρογχοσπασμού στην ομάδα της εισπνεόμενης κολιστίνης έναντι δύο περιπτώσεων στην ομάδα του φυσιολογικού ορού ( $p=0,10$ ).

#### **8.2.2.8. Άλλα εισπνεόμενα αντιβιοτικά**

Πλην της κολιστίνης και άλλα εισπνεόμενα αντιβιοτικά έχουν δοκιμασθεί σε διασωληνωμένους ασθενείς. Γενικώς έχουν δείξει ότι η τοπική χορήγηση άλλων πλην της κολιστίνης αντιβιοτικών διαμέσου νεφελοποιητή στο κατώτερο αναπνευστικό δέντρο, έχει οφέλη όσον αφορά τη μικροβιολογική ανταπόκριση.

Μια τυχαιοποιημένη, φάσεως II, κλινική δοκιμή σε ένα κέντρο, στη Γαλλία, συνέκρινε τον συνδυασμό κεφταζιδίμης (για οκτώ ημέρες) με αμικασίνη (για τρεις



ημέρες), είτε και τα δυο ενδοφλεβίως είτε και τα δυο με νεφελοποίηση, σε 40 ασθενείς με πνευμονία σχετιζόμενη με αναπνευστήρα, από *P. aeruginosa* (210). Τα αντιβιοτικά χορηγήθηκαν με νεφελοποιητή παλλόμενης πλάκας με τη χρήση συγκεκριμένων ρυθμίσεων του αναπνευστήρα. Η δοσολογία των εισπνεόμενων αντιβιοτικών επιλέχθηκε ώστε να είναι η ίδια με την ενδοφλέβια δοσολογία, μετά την αφαίρεση του ποσοστού της εξωπνευμονικής εναπόθεσης των αντιβιοτικών. Το ποσοστό αυτό μετρήθηκε ως 37% και για τα δύο αντιβιοτικά. Τα επίπεδα της αμικασίνης στο πλάσμα προ της επόμενης χορήγησης ήταν παρόμοια μεταξύ της εισπνεόμενης και της ενδοφλέβιας χορήγησης (2,4 έναντι 3,3 mg/L, κατά μέση τιμή, αντίστοιχα), ενώ τα μέγιστα επίπεδα ήταν περίπου πέντε φορές χαμηλότερα με την εισπνεόμενη χορήγηση. Τα επίπεδα της κεφταζιδίμης προ της επόμενης χορήγησης ήταν περίπου τέσσερις φορές χαμηλότερα έναντι αυτών που επιτεύχθηκαν με την ενδοφλέβια χορήγηση.

Μετά από οχτώ ημέρες θεραπείας, οι 2 ομάδες είχαν παρόμοια ποσοστά κλινικής επιτυχίας της θεραπείας (70% έναντι 55%, για τα εισπνεόμενα έναντι των ενδοφλέβιων αντιβιοτικών,  $p=0,33$ ). Επίσης, δεν υπήρχαν διαφορές όσον αφορά τις υποτροπές της πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα, τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού, τη διάρκεια νοσηλείας, την επιλοίμωξη με άλλα βακτήρια και την απεικονιστική ανταπόκριση στην αξονική τομογραφία. Όσον αφορά τη μικροβιολογική ανταπόκριση, αυτή ήταν ταχύτερη στην ομάδα των εισπνεόμενων αντιβιοτικών. Ανάπτυξη αντοχής της *P. aeruginosa* σε ένα τουλάχιστον από τα χορηγούμενα αντιβιοτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας παρατηρήθηκε μόνο στην ομάδα των ενδοφλέβιων αντιβιοτικών (συγκεκριμένα, σε τρεις από τις έξι περιπτώσεις κλινικής αποτυχίας). Στην ομάδα της εισπνεόμενης θεραπείας, μικροβιολογική εκρίζωση επιτεύχθηκε στις τρεις εκ των τεσσάρων περιπτώσεων που είχαν αρχικά στελέχη *P. aeruginosa* με ενδιάμεση ευαισθησία σε ένα τουλάχιστον από τα χορηγούμενα αντιβιοτικά.

Αναφορικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες, βρογχόσπασμος δεν παρατηρήθηκε σε κανέναν ασθενή. Ένας όμως ασθενής εξαιρέθηκε από τη μελέτη γιατί κατά τα αρχικά της στάδια εμφάνισε σοβαρή υποξαιμία. Τρεις ασθενείς εμφάνισαν απόφραξη του φίλτρου εκπνοής, που τοποθετούνταν κατά τη φάση της νεφελοποίησης στο εκπνευστικό σκέλος του κυκλώματος αναπνευστήρα μετά την αφαίρεση του ανταλλάκτη υγρασίας και θερμότητας και χρησίμευε και για τον υπολογισμό της εξωπνευμονικής εναπόθεσης των εισπνεόμενων αντιβιοτικών. Σε μια εκ των περιπτώσεων, η απόφραξη οδήγησε σε καρδιακή ανακοπή, με επιτυχή ανάνηψη.

Η μεγαλύτερη από τις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που δεν χρησιμοποίησαν εισπνεόμενη κολιστίνη, εξέτασε δύο δόσεις εισπνεόμενης αμικασίνης έναντι placebo, χορηγούμενων με εξελιγμένο νεφελοποιητή παλλόμενου πλέγματος, ως επικουρική θεραπεία σε ενδοφλέβια αντιβιοτικά, σε 69

ασθενείς με πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα από Gram-αρνητικά βακτήρια (228). Αν και επιτεύχθηκαν αρκετά υψηλές συγκεντρώσεις αμικασίνης στις τραχειακές εκκρίσεις, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην κλινική ίαση (93,8% με την υψηλή δόση αμικασίνης έναντι 87,5%, με το placebo).

Μια άλλη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή εξέτασε τη χορήγηση αντιβιοτικών ή placebo με νεφελοποίηση για 14 μέρες έναντι Gram-αρνητικών (αμινογλυκοσίδες) ή/και Gram-θετικών βακτηρίων (βανκομυκίνη υδροχλωρική) σε 50 ασθενείς που ευρίσκονταν υπό μηχανικό αερισμό και εμφάνιζαν κλινικά και μικροβιολογικά εικόνα λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού (229). Οι ασθενείς έλαβαν επίσης ενδοφλέβια αντιβιοτικά. Η χορήγηση των εισπνεόμενων αντιβιοτικών οδήγησε σε κλινική βελτίωση σε σχέση με το εικονικό φάρμακο καθώς και σε μικροβιολογική εκρίζωση σε 96% έναντι 9% των ασθενών, αντίστοιχα. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα και στις περιπτώσεις που είχαν αρχικά θετική καλλιέργεια για πολυανθεκτικούς μικροοργανισμούς. Η εμφάνιση νέων ανθεκτικών στελεχών ήταν λιγότερο πιθανή στους ασθενείς που έλαβαν εισπνεόμενα αντιβιοτικά (13% έναντι 55%, αντίστοιχα,  $p=0,03$ ).

Μια προκαταρκτική διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή από την ίδια ομάδα με παρόμοια μεθοδολογία έδειξε επίσης κλινικά οφέλη από τη χορήγηση νεφελοποιημένης βανκομυκίνης ή/και γενταμικίνης έναντι placebo σε 43 διασωληνωμένους ασθενείς με λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού, με ή χωρίς ενδοφλέβια αντιβιοτικά (κατά την κρίση των θεραπόντων ιατρών) (230). Από το σύνολο των ασθενών, οι 32 είχαν πνευμονία και οι 11 τραχειοβρογχίτιδα συνδεδεμένες με αναπνευστήρα. Τα κλινικά οφέλη περιλάμβαναν μείωση των σχετικών κλινικών συμπτωμάτων και εργαστηριακών ευρημάτων, ταχύτερη αποσωλήνωση, μειωμένη ανάγκη για χρήση συστηματικών αντιβιοτικών. Από μικροβιολογικής πλευράς, η εκρίζωση ήταν συχνότερη και η πιθανότητα απομόνωσης ανθεκτικών στελεχών ήταν μικρότερη στους ασθενείς που έλαβαν εισπνεόμενα αντιβιοτικά.

Μια πρόσφατη τυχαιοποιημένη πολυκεντρική κλινική μελέτη, φάσεως II, που εξέτασε τη χρήση του συνδυασμού νεφελοποιημένης αμικασίνης και φωσφομυκίνης έναντι εικονικού φαρμάκου ως επικουρική θεραπεία ενδοφλεβίως χορηγούμενων καρβαπενεμών για την πνευμονία από Gram-αρνητικά βακτήρια που σχετίζεται με αναπνευστήρα δεν έδειξε κάποια διαφορά στην κλινική έκβαση των ασθενών, παρά τη χορήγηση της θεραπείας με ειδικό νεφελοποιητή (231). Τα εισπνεόμενα αντιβιοτικά οδήγησαν όμως σε καλύτερα μικροβιολογικά αποτελέσματα.

Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση εξέτασε τον ρόλο των εισπνεόμενων αντιβιοτικών για την πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ενδοφλέβια αντιβιοτικά έναντι μόνο ενδοφλέβιων αντιβιοτικών (232). Συμπεριέλαβε 12 μελέτες, είτε τυχαιοποιημένες είτε συγκριτικές μη

παρεμβατικές με εξομοιωμένη ομάδα ελέγχου. Εισπνεόμενη κολιστίνη δόθηκε σε εννέα από τις μελέτες, ενώ άλλα αντιβιοτικά δόθηκαν σε επτά μελέτες. Τα τελευταία ήταν ως επί το πλείστον αμινογλυκοσίδες, ενώ μια μελέτη εξέτασε την κεφταζιδίμη και την αμικασίνη σε διαφορετικά σκέλη. Η μετα-ανάλυση έδειξε ότι τα εισπνεόμενα αντιβιοτικά σχετίστηκαν με αυξημένη πιθανότητα κλινικής ίασης (λόγος πιθανοτήτων - risk ratio (RR): 1,23; 95% διάστημα αξιοπιστίας (CI): 1,05-1,43). Δεν υπήρχε διαφορά στις άλλες εκβάσεις που μελετήθηκαν, συμπεριλαμβανομένης της μικροβιολογικής ίασης, της θνητότητας από κάθε αιτία, της διάρκειας του μηχανικού αερισμού και της νοσηλείας στη μονάδα εντατικής θεραπείας, όπως και στη νεφροτοξικότητα. Επίσης, στην υποανάλυση που συμπεριέλαβε τις πέντε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, εκ των οποίων η μεγαλύτερη αφορούσε την εισπνεόμενη κολιστίνη και οι υπόλοιπες τέσσερις ήταν σχετικά μικρές μελέτες που αφορούσαν άλλα εισπνεόμενα αντιβιοτικά, δεν έδειξε διαφορά στην κλινική ίαση μεταξύ των συγκρινόμενων σκελών θεραπείας (λόγος πιθανοτήτων - risk ratio (RR): 1,05; 95% διάστημα αξιοπιστίας (CI): 0,88-1,26).

Από μια νεότερη μετα-ανάλυση προκύπτει ότι ο ρόλος των εισπνεόμενων αντιβιοτικών για την πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα είναι σημαντικός κυρίως για τις περιπτώσεις που προκαλούνται από ανθεκτικά βακτήρια (233). Σε αυτές τις περιπτώσεις, φάνηκε όφελος όσον αφορά την υποχώρηση των κλινικών εκδηλώσεων (OR, 1.96, 95% CI, 1.30 - 2.96). Αντιθέτως, στις περιπτώσεις πνευμονίας από ευαίσθητα βακτήρια, κλινικό όφελος από την προσθήκη αντιβιοτικών με νεφροτοξικότητα στην αγωγή με ενδοφλέβια αντιβιοτικά δεν τεκμηριώθηκε.

### **8.3. Πιθανές αιτίες διαφορών μεταξύ των σχετικών μελετών**

Οι διαφορές μεταξύ των μελετών που έχουν εξετάσει τη χρήση της εισπνεόμενης κολιστίνης στην πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα οφείλονται καταρχήν σε διαφορές στον σχεδιασμό των μελετών, όπως για παράδειγμα τον τύπο της μελέτης, τα χαρακτηριστικά των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν, τις θεραπείες που χρησιμοποιήθηκαν, τις διαγνωστικές μεθόδους, τα μικροβιολογικά δεδομένα και ιδίως αν τα στελέχη που μελετήθηκαν ήταν ευαίσθητα μόνο στην κολιστίνη ή και σε άλλα διαθέσιμα αντιμικροβιακά, τον αριθμό των ασθενών και τη στατιστική ισχύ, το πρωτόκολλο παρακολούθησης και ιδίως το χρονικό σημείο στο οποίο εξετάστηκε η έκβαση των ασθενών, καθώς και ο ορισμός της κλινικής και της μικροβιολογικής έκβασης (222,234). Για παράδειγμα, σε μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη στην οποία εξετάστηκε η θεραπεία με εισπνεόμενη κολιστίνη έναντι εισπνεόμενου φυσιολογικού ορού σε συνδυασμό με άλλα ενδοφλέβια αντιβιοτικά για ασθενείς με πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα, η αξιολόγηση της κλινικής ανταπόκρισης έγινε στις 28 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας, δηλαδή δύο και πλέον εβδομάδες μετά το τέλος της. Άλλα κλινικά συμβάματα πέρα από το

εν λόγω επεισόδιο πνευμονίας μπορεί να είχαν επηρεάσει την αξιολόγηση της κλινικής έκβασης σε εκείνο το χρονικό σημείο.

Στην παρούσα μελέτη, η κολιστίνη ήταν το μόνο δραστικό *in vitro* ενδοφλεβίως χορηγούμενο αντιβιοτικό σε 81% ασθενών. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας δεν άλλαξαν όταν υποαναλύσαμε τους ασθενείς με λοίμωξη από βακτήρια που ήταν ευαίσθητα μόνο στην κολιστίνη. Τα ευρήματα μας είναι συμβατά με άλλες μελέτες που συμπεριέλαβαν αποκλειστικά ασθενείς με ευαίσθητα μόνο στην κολιστίνη παθογόνα (215,216). Η χρήση άλλων δραστικών αντιβιοτικών ενδοφλεβίως, όπως τα β-λακταμικά, που μπορεί να έχουν καλύτερη αποτελεσματικότητα από την ενδοφλέβια κολιστίνη για την πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα, μπορεί να περιορίζει το περιθώριο επιπλέον οφέλους από την εισπνεόμενη κολιστίνη.

Πέραν των παραπάνω παραγόντων που μπορεί να επηρέασαν τα αποτελέσματα των μελετών της εισπνεόμενης κολιστίνης, υπάρχουν διαφορές και όσον αφορά τα σκευάσματα του Colistimethate sodium που χρησιμοποιούνται σε διάφορα μέρη του κόσμου. Σημαντικός επίσης μπορεί να είναι και ο παράγοντας της δοσολογίας της κολιστίνης καθώς και ο τρόπος, η διάρκεια και η χρονική περίοδος χορήγησης της. Οι τελευταίες αυτές παράμετροι αναλύονται περαιτέρω παρακάτω.

### **8.3.1. Διαφορές σκευασμάτων κολιστίνης**

Σημαντικές διάφορες όσον αφορά τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες μεταξύ των σκευασμάτων του colistimethate sodium που χρησιμοποιούνται ανά τον κόσμο έχουν περιγραφεί σε μια μελέτη. Συγκεκριμένα, η φαρμακοκινητική τεσσάρων σκευασμάτων colistimethate sodium (εκ των οποίων δυο κυκλοφορούν στις Η.Π.Α., ένα στο Ηνωμένο Βασίλειο και ένα στην Ταϊβάν) μελετήθηκε σε αρουραίους (4 πειραματόζωα) (123). Όλα τα σκευάσματα είχαν περιεκτικότητα colistimethate sodium αρκετά κοντά στην ονομαστική τους αξία. *In vivo* όμως, το ποσοστό μετατροπής σε κολιστίνη και η ταχύτητα της μετατροπής διέφερε σημαντικά μεταξύ των σκευασμάτων. Ειδικότερα, ο λόγος της περιοχής κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης ( $AUC_{0-180 \text{ min}}$ ) της κολιστίνης προς αυτή του colistimethate sodium κυμαινόταν από  $1,68 \pm 0,35\%$  σε  $3,29 \pm 0,43\%$  ( $p=0.016$ ). Αυτό το φαινόμενο πιθανώς οφείλεται σε διαφορετικό αριθμό μεθανοσουλφονικών ομάδων στα διαφορετικά σκευάσματα colistimethate sodium. Πράγματι, διαφορές παρατηρήθηκαν στη στοιχειακή ανάλυση των σκευασμάτων (κυρίως ως προς το ποσοστό του θείου) και στη χρωματογραφική ανάλυση (με αντίστροφης φάσης υγρή χρωματογραφία υψηλής πίεσης). Μολονότι λοιπόν τα διαφορετικά σκευάσματα μπορεί να έχουν την ίδια ονομαστική μικροβιολογική δραστικότητα, η έκθεση των ασθενών σε κολιστίνη μπορεί να διαφέρει. Με τον τρόπο αυτό μπορούν να εξηγηθούν και μεγάλες διαφορές όσον αφορά τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της κολιστίνης και του colistimethate sodium μεταξύ νεότερων μελετών με καλή μεθοδολογία (142).

Αξίζει να σημειωθεί ότι η κολιστίνη παράγεται με ζύμωση, διαδικασία που ενέχει το ενδεχόμενο μεταβλητότητας όσον αφορά τη σύνθεση του προϊόντος σε κολιστίνη Α, κολιστίνη Β, και τα λοιπά συγγενή δεκαπεπτίδια (133). Εν συνέχεια, γίνεται χημική κατεργασία ώστε να γίνει σουλφομεθυλίωση. Οι μεθανοσουλφονικές ομάδες μπορεί να προστεθούν σε πέντε διαφορετικά σημεία του μορίου της κολιστίνης. Εκτός από το πλήρες (πεντα-) σουλφομεθυλιωμένο παράγωγο υπάρχουν κι άλλοι 30 συνδυασμοί μερικώς σουλφομεθυλιωμένων παραγώγων, ανάλογα με τη θέση προσθήκη της μεθανοσουλφονικής ομάδας (235). Τα διαφορετικά αυτά προϊόντα μπορεί να έχουν διαφορετικές ιδιότητες ως προς την ταχύτητα μετατροπής τους σε δραστική κολιστίνη. Σημαντική μεταβλητότητα δηλαδή μπορεί να προκύψει κατά τη φάση παραγωγής, με αποτέλεσμα διαφορετικές φαρμακοκινητικές ιδιότητες, μερικές φορές και μεταξύ διαφορετικών παρτίδων του ίδιου σκευάσματος (133).

### **8.3.2. Δοσολογία εισπνεόμενης κολιστίνης**

Ο τρόπος δοσολόγησης της ενδοφλέβιας κολιστίνης μπορεί να σχετίζεται με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας αυτής και επομένως με το επιπρόσθετο όφελος που μπορεί να έχει η χορήγηση εισπνεόμενης κολιστίνης (170). Στη δική μας μελέτη, η μέση ημερήσια δόση της ενδοφλέβιας κολιστίνης ήταν 7,0 και 6,4 MIU στην ομάδα της επικουρικής εισπνεόμενης κολιστίνης και την ομάδα της ενδοφλέβιας κολιστίνης μόνο, αντίστοιχα. Δεδομένου ότι 19 (15,7%) από τους 121 συνολικά ασθενείς ελάμβαναν θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, η δοσολογία της ενδοφλέβιας κολιστίνης ήταν για τους περισσότερους ασθενείς αντίστοιχη των 9 εκατομμυρίων IU για φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Παρά ταύτα, νεότερες φαρμακοκινητικές μελέτες που έχουν χρησιμοποιήσει ακριβέστερες μεθόδους για τον προσδιορισμό των επιπέδων της δραστικής κολιστίνης στο πλάσμα βαρέως πασχόντων ασθενών, έχουν υποδείξει την ανάγκη της χορήγησης δόσης φόρτισης. Επίσης, για ασθενείς με υψηλή κάθαρση κρεατινίνης (άνω των 80 ml/min) προτείνεται η ημερήσια δόση της ενδοφλέβιας κολιστίνης να υπερβαίνει τα 9 MIU (αν και αυτή παραμένει η μέγιστη εγκεκριμένη δόση της ενδοφλέβιας κολιστίνης στη χώρα μας).

Η στρατηγική της δόσης φόρτισης για την ενδοφλέβια κολιστίνη δεν χρησιμοποιήθηκε σε καμιά από τις παραπάνω μελέτες. Είναι άγνωστο αν η βελτιστοποίηση της χορήγησης της ενδοφλέβιας κολιστίνης από άποψη δοσολόγησης βελτιώσει τα αποτελέσματα της θεραπείας σε βαθμό που το επιπρόσθετο όφελος από τη χορήγηση εισπνεόμενης κολιστίνης να περιοριστεί.

Στη μελέτη μας επίσης υπήρχε σημαντική μεταβλητότητα όσον αφορά τη δοσολογία της εισπνεόμενης κολιστίνης που χρησιμοποιήθηκε σε διαφορετικούς ασθενείς. Συγκεκριμένα, η μέση ημερήσια δόση ήταν  $2,1 \pm 0,9$  MIU. Αυτή η μεταβλητότητα μπορεί να αποδοθεί στην ολοένα και αυξανόμενη γνώση όσον αφορά τη χρήση του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της μελέτης, καθώς και την

αυξανόμενη εμπιστοσύνη για την ασφάλεια του με την εμπειρία που σταδιακά αποκτήθηκε.

Διαφορετικά πρωτόκολλα χορήγησης εισπνεόμενης κολιστίνης χρησιμοποιήθηκαν σε διαφορετικές μελέτες όσον αφορά τη δοσολόγηση της (236). Η δόση της εισπνεόμενης κολιστίνης που χρησιμοποιήθηκε στις μελέτες αυτές ποίκιλε από 1 εκατομμύριο IU την ημέρα έως 4 MIU την ημέρα, όταν η εισπνεόμενη κολιστίνη χορηγούνταν σε συνδυασμό με ενδοφλέβια κολιστίνη. Δόση εισπνεόμενης κολιστίνης έως 15 MIU την ημέρα έχει επίσης μελετηθεί κλινικά ως μονοθεραπεία (209). Η μέγιστη εγκεκριμένη δοσολογία του Colistimethate sodium για τη χρήση ως εισπνεόμενου φαρμάκου (σε ασθενείς με κυστική ίνωση και χρόνιες πνευμονικές λοιμώξεις από *P. aeruginosa*) είναι 6 MIU. Σημαντικές διαφορές μεταξύ των παραπάνω μελετών παρατηρήθηκαν και αναφορικά με το είδος των νεφελοποιητών που χρησιμοποιήθηκαν και τη συνδεσμολογία τους στο κύκλωμα του αναπνευστήρα (234). Οι διαφορές στη δοσολογία και τον τρόπο χορήγησης συνεπάγονται και διαφορετική ποσότητα του φαρμάκου που φτάνει στην εστία της λοίμωξης (αναπνευστικές κυψελίδες) με επακόλουθες πιθανές διαφορές ως προς την αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

#### **8.4. Περιορισμοί μελετών παρατήρησης**

Τόσο η δική μας μελέτη όσο και η πλειοψηφία των κλινικών μελετών μέχρι σήμερα που έχουν εστιαστεί στη χρήση της κολιστίνης για την πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα είναι από πλευράς σχεδιασμού μελέτες παρατήρησης (237). Αυτό είναι αναμενόμενο δεδομένης της έλλειψης εμπορικής σημασίας για ένα παλιό αντιβιοτικό όπως η κολιστίνη. Οι μελέτες παρατήρησης έχουν εγγενώς αρκετά σημεία στα οποία μπορεί να εισαχθεί σφάλμα. Ένα σημαντικό στοιχείο που δεν μπορεί να αποφευχθεί είναι το σφάλμα επιλογής καθότι το είδος της θεραπείας που λαμβάνει ο κάθε ασθενής που συμμετέχει στην μελέτη καθορίζεται από τον θεράποντα ιατρό με κλινικά κριτήρια. Κάποια χαρακτηριστικά του ασθενούς όπως η βαρύτητα της λοίμωξης, τα υποκείμενα προβλήματα υγείας και η εκτιμώμενη πρόγνωση μπορεί να σχετίζονται με την επιλογή της θεραπείας. Η πολυπαραγοντική ανάλυση που γίνεται και που αποσκοπεί στην εξουδετέρωση της επίδρασης τυχόν συγχυτικών παραγόντων, μπορεί μόνο μερικώς να είναι αποτελεσματική.

Αναφορικά με άλλα μεθοδολογικά θέματα των συγκριτικών μελετών παρατήρησης, εμείς συλλέξαμε και αναλύσαμε τα δεδομένα ειδικά για τη συγκεκριμένη μελέτη, αναζητήσαμε τους ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια για να συμπεριληφθούν μέσω αναζήτησης της βάσης δεδομένων του φαρμακείου του νοσοκομείου, ορίσαμε σαφώς στα κριτήρια έκθεσης στα μελετώμενα φάρμακα για το διαχωρισμό των συγκρινόμενων ομάδων, εξάγαμε δεδομένα από τα έγγραφα αρχεία του νοσοκομείου και ορίσαμε τις μελετώμενες εκβάσεις εξαρχής (237). Η δική μας μελέτη είναι από τις μεγαλύτερες που έχουν γίνει με αντικείμενο την

επικουρική θεραπεία με εισπνεόμενη κολιστίνη. Το μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος αυξάνει την πιθανότητα να φανούν διάφορες όταν πραγματικά υπάρχουν (αυξάνεται δηλαδή η στατιστική ισχύς). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η χαμηλή στατιστική ισχύς είναι συχνό πρόβλημα των μελετών αυτής της κατηγορίας γεγονός που εισάγει το σφάλμα δημοσίευσης (73).

## **8.5. Προβλήματα διάγνωσης πνευμονίας του αναπνευστήρα**

### **8.5.1. Τραχειοβρογχίτιδα**

Η τραχειοβρογχίτιδα που σχετίζεται με αναπνευστήρα χαρακτηρίζεται από πυρετό, λευκοκυττάρωση, πυώδεις εκκρίσεις κατωτέρου αναπνευστικού με θετική καλλιέργεια από το κατώτερο αναπνευστικό, χωρίς νέο ή επιδεινούμενο πνευμονικό διήθημα στην ακτινογραφία θώρακος (45). Η επίπτωση της είναι αντίστοιχη με την επίπτωση της πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα. Μια πολυκεντρική προοπτική μελέτη παρατήρησης που συμπεριέλαβε 2960 ασθενείς σε 114 μονάδες εντατικής θεραπείας παγκοσμίως, βρήκε ότι το ποσοστό των ασθενών που ανέπτυξε τραχειοβρογχίτιδα και πνευμονία που σχετίζονταν με αναπνευστήρα ήταν 11% και 12%, αντίστοιχα (20). Η τραχειοβρογχίτιδα μπορεί να εξελιχθεί σε πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα, αν και η πνευμονία μπορεί να εμφανισθεί χωρίς να έχει προηγηθεί τραχειοβρογχίτιδα (20). Αυτή καθεαυτή η τραχειοβρογχίτιδα μπορεί να παρατείνει τη διάρκεια μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής και τη διάρκεια νοσηλείας στην μονάδα εντατικής θεραπείας, χωρίς όμως ιδιαίτερη επίδραση στη θνητότητα (20). Η θεραπεία της τραχειοβρογχίτιδας με κατάλληλα αντιβιοτικά μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση των κλινικών εκδηλώσεων της λοίμωξης (238). Επίσης, η θεραπεία της τραχειοβρογχίτιδας που σχετίζεται με αναπνευστήρα, με συστηματικά ή εισπνεόμενα αντιβιοτικά, μπορεί να προλάβει την εξέλιξη της σε πνευμονία (239). Δεν φαίνεται όμως να επηρεάζει την ολική θνητότητα.

Όχι σπάνια, η διάκριση μεταξύ τραχειοβρογχίτιδας και πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα δεν είναι εύκολη (240). Σε αυτό συντείνουν τα προβλήματα στη λήψη ποιοτικών ακτινογραφιών θώρακος σε ασθενείς που βρίσκονται επί κλίνης, οι διαφορές στη θέση και την έκθεση σε ακτινοβολία του ίδιου ασθενούς από μέρα σε μέρα, και η μεταβλητότητα των ακτινογραφιών θώρακος από παράγοντες που δεν έχουν σχέση με λοίμωξη, όπως ο βαθμός ενυδάτωσης και καρδιακής λειτουργίας και η παρουσία ενδοθωρακικών σωλήνων παροχέτευσης (241). Καταστάσεις που μπορεί να δώσουν εσφαλμένα την εικόνα λοίμωξης στην ακτινογραφία θώρακα σε διασωληνωμένους ασθενείς είναι η ατελεκτασία, η πνευμονική εμβολή, η χημική πνευμονίτιδα, η πνευμονική αιμορραγία, η κρυπτογενής οργανοποιός πνευμονία, η πνευμονική θλάση, φαρμακευτικές αντιδράσεις και το ετερόπλευρο ARDS ή το ετερόπλευρο πνευμονικό οίδημα (242). Η ειδικότητα μιας ακτινολογικής σκίασης που είναι συμβατή με πνευμονία σχετιζόμενης με αναπνευστήρα είναι 27-35%. Ένας ακόμα

παράγοντας που μπορεί να δυσκολέψει τη διάκριση μεταξύ τραχειοβρογχίτιδας και πνευμονίας που σχετίζονται με αναπνευστήρα είναι και ότι η μικροβιολογία τους είναι παρόμοια (20). Η διαταραχή της οξυγόνωσης θα μπορούσε όμως να βοηθήσει στη διάκριση μεταξύ των δυο καταστάσεων (243).

Εάν μια μελέτη θεραπείας της πνευμονίας σχετιζόμενης με αναπνευστήρα περιλάβει αρκετούς ασθενείς με τραχειοβρογχίτιδα που διαγνώσθηκε λανθασμένα ως πνευμονία, τότε οι διαφορές μεταξύ των συγκρινόμενων θεραπειών όσον αφορά τη θνητότητα και ενδεχομένως την κλινική ίαση μπορεί να καταστούν λιγότερο έντονες, δεδομένης της καλύτερης πρόγνωσης της τραχειοβρογχίτιδας έναντι της πνευμονίας (234). Οι διαφορές όμως σε σχέση με τη διάρκεια νοσηλείας στη μονάδα εντατικής θεραπείας και τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού μπορεί να μην επηρεαστούν σημαντικά.

## **8.6. Αξιολόγηση αποτελεσματικότητας θεραπείας**

### **8.6.1. Αποδοτέα θνητότητα**

Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας όσον αφορά τη θνητότητα, πρέπει να λάβει υπόψη την αποδοτέα θνητότητα της νόσου, δηλαδή τη διαφορά της θνητότητας μεταξύ αυτών που αναπτύσσουν τη νόσο και ασθενών με παρόμοια χαρακτηριστικά που δεν αναπτύσσουν τη νόσο. Το γεγονός ότι πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα αναπτύσσουν άτομα με σοβαρά υποκείμενα νοσήματα περιπλέκει την εκτίμηση της αποδοτέας θνητότητας, καθώς τα υποκείμενα χαρακτηριστικά των ασθενών μπορεί να δράσουν ως συγχυτικοί παράγοντες.

Διάφορες μελέτες έχουν καταλήξει σε διαφορετικά συμπεράσματα όσον αφορά την αποδοτέα θνητότητα της πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα, με ένα εύρος εκτιμήσεων μεταξύ 0% και 50% (71,244). Οι διαφορές αυτές μπορούν να αποδοθούν σε διαφορές του τύπου της μελέτης, των διαγνωστικών κριτηρίων για την πνευμονία του αναπνευστήρα, των χαρακτηριστικών των συγκρινόμενων πληθυσμών, και της στατιστικής μεθοδολογίας που ακολουθήθηκε (71,245). Ο μέσος όρος όμως των σχετικών μελετών έπειτα από αξιολόγηση με μετα-αναλυτική μεθοδολογία φαίνεται ότι συντείνει στο 13% (71). Η τιμή αυτή μπορεί να είναι μεγαλύτερη για λοίμωξη από πολυανθεκτικά παθογόνα όπου η θεραπεία μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματική (είτε λόγω ανεπαρκούς εμπειρικής θεραπείας είτε λόγω της μειωμένης αποτελεσματικότητας των αντιβιοτικών έσχατης επιλογής έναντι των καθιερωμένων αντιβιοτικών).

Σε μελέτες όπως η δική μας, η ομάδα αναφοράς ελάμβανε κατάλληλη θεραπεία (στην περίπτωση μας ενδοφλέβια κολιστίνη). Έτσι, η υπολειπόμενη αποδοτέα θνητότητα, δηλαδή το κλάσμα της αποδοτέας θνητότητας που οφείλεται στη διαφορά της αποτελεσματικότητας της θεραπείας που ελέγξαμε (την



επικουρική εισπνεόμενη κολιστίνη), μπορεί να είναι αρκετά μικρό σε σχέση με τη θνητότητα που οφείλεται στους υποκείμενους παράγοντες (246).

### **8.6.2. Κλινική ίαση έναντι θνητότητας**

Δεδομένου ότι η θνητότητα των βαρέως πασχόντων ασθενών από πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα εξαρτάται από πολλούς παράγοντες και η αποδοτέα θνητότητα για τους ασθενείς που λαμβάνουν δραστική θεραπεία είναι σχετικά μικρή, η εύρεση διαφορών μεταξύ των συγκρινόμενων θεραπειών όσον αφορά αυτή την έκβαση θα απαιτούσε πολύ μεγάλο μέγεθος δείγματος (74). Προβληματισμός επικρατεί στην βιβλιογραφία σχετικά με το καλύτερο χρονικό σημείο αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας των θεραπειών σε σχέση με τη θνητότητα. Η επιλογή ενός απομακρυσμένου σχετικά χρονικού σημείου, παραδείγματος χάριν 28 με 30 ημέρες, εισάγει σε μεγαλύτερο βαθμό και άλλες παραμέτρους που θα μπορούσαν να επηρεάζουν τη θνητότητα εκτός από τη λοίμωξη. Από την άλλη, η επιλογή ενός εγγύτερου χρονικού σημείου για την αξιολόγηση της θνητότητας, παραδείγματος χάριν των 14 ημερών, ενέχει το πρόβλημα ότι ακόμα κι αν θεραπεία αποτύχει οι σύγχρονες δυνατότητες στις μονάδες εντατικής θεραπείας είναι τέτοιες που μπορεί να υποστηριχθεί η επιβίωσή του ασθενούς πέραν του διαστήματος αυτού.

Για τους παραπάνω λόγους, η έκβαση της κλινικής ίασης μπορεί να αντικατοπτρίζει καλύτερα την αποτελεσματικότητα ή όχι της αντιμικροβιακής θεραπείας (184). Από την άλλη, υπάρχει αρκετή υποκειμενικότητα ως προς την εκτίμηση της έκβασης αυτής.

### **8.7. Τρόπος χορήγησης εισπνεόμενων αντιβιοτικών**

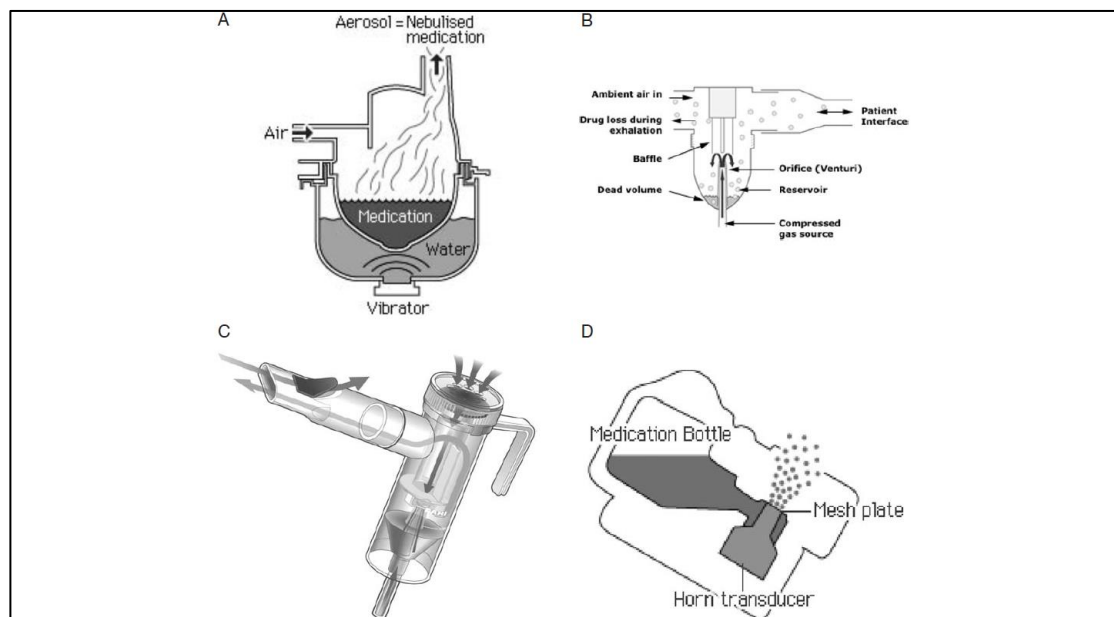
Η αποτελεσματικότητα της χορήγησης εισπνεόμενων αντιβιοτικών σε ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό εξαρτάται από πολλούς παράγοντες. Καταρχήν, εξαρτάται από φυσικοχημικούς παράγοντες όπως το μέγεθος των σωματιδίων, η αεροδυναμική διάμετρος, η πυκνότητα και το φορτίο τους, που εκτός από τη φαρμακευτική ουσία επηρεάζονται από το είδος του νεφελοποιητή (247). Θα πρέπει δηλαδή να υπάρχει η κατάλληλη φαρμακευτική ουσία σε κατάλληλη φαρμακοτεχνική μορφή για χορήγηση με νεφελοποίηση και η κατάλληλη συσκευή χορήγησης, ώστε να βελτιστοποιηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια αυτού του τρόπου χορήγησης αντιβιοτικών (29).

Εκτός από το είδος του νεφελοποιητή, τεχνικοί παράγοντες όπως η θέση του νεφελοποιητή στο κύκλωμα του αναπνευστήρα, η χρήση θερμαντήρα/υγραντήρα, η χρήση ανταλλάκτη θερμότητας και υγρασίας, οι διαστάσεις του ενδοτραχειακού σωλήνα, ο συγχρονισμός της χορήγησης του φαρμάκου με τον κύκλο του αναπνευστήρα, η συνεργασία του ασθενούς με τον αναπνευστήρα, οι ρυθμίσεις του αναπνευστήρα, ο όγκος του διαλύματος προς χορήγηση, καθώς και η διάρκεια της

χορήγησης μπορεί να επηρεάσουν τον βαθμό της εναπόθεσης ενός φαρμάκου στην περιφέρεια των πνευμόνων (18,248,249).

### 8.7.1. Είδος νεφελοποιητή

Τα κύρια είδη νεφελοποιητών, είναι οι προωθητικοί νεφελοποιητές (τύπου τζετ - jet nebulizers), οι νεφελοποιητές υπερήχων (ultrasonic nebulizers) και οι νεφελοποιητές με παλλόμενο πλέγμα (vibrating mesh nebulizers). Μια σχηματική αναπαράσταση των κυριότερων κατηγοριών νεφελοποιητών φαίνεται στην Εικόνα 2.



**Εικόνα 2. Σχηματική αναπαράσταση 4 ειδών νεφελοποιητή.**

A. Νεφελοποιητής υπερήχων. B. Προωθητικός νεφελοποιητής. C. Προωθητικός νεφελοποιητής με ενίσχυση με την εισπνοή (breath-enhanced). D. Νεφελοποιητής παλλόμενου πλέγματος.

Προσαρμογή από την αναφορά 252.

Οι προωθητικοί νεφελοποιητές περιλαμβάνουν τους συμβατικούς νεφελοποιητές που χρησιμοποιούν την αρχή του Bernoulli. Ειδικότερα ένα ρεύμα συμπιεσμένου αερίου διέρχεται με ταχύτητα 2-10 L/min (συνήθως 6-8 L/min) μέσα από ένα στενό τροφοδοτικό σωλήνα και βγαίνει από ένα μικρό ακροφύσιο μέσα σε ένα δοχείο που στον πυθμένα του περιέχει υγρό (διάλυμα φαρμάκου). Αυτό δημιουργεί περιοχή αρνητικής πίεσης πάνω από το υγρό (φάρμακο). Το υγρό παρασύρεται δι' ενός τριχοειδούς σωλήνα και δημιουργούνται σωματίδια διαφόρου μεγέθους. Τα μεγαλύτερα από αυτά παγιδεύονται μέσω ενός διαφράγματος και επιστρέφουν στη δεξαμενή του υγρού, ενώ τα μικρότερα εισπνέονται από τον ασθενή (250).

Με τους προωθητικούς νεφελοποιητές, θεωρείται ότι στους πνεύμονες φτάνει μικρό σχετικά ποσοστό της συνολικής ποσότητας του φαρμάκου που έχει τοποθετηθεί στο δοχείο προς νεφελοποίηση, έως 15% (251). Σημαντικό ποσοστό του φαρμάκου παραμένει στον ίδιο το νεφελοποιητή ως υπολειπόμενος όγκος (που μπορεί να είναι 1-3 ml), ενώ επίσης σημαντικό ποσοστό του αερολύματος που δημιουργείται επικάθεται λόγω στροβιλώδους ροής στο τοίχωμα των σωλήνων και τους αεραγωγούς (252). Το αερόλυμα συνήθως δημιουργείται κατά την εισπνοή (όταν η παροχή του αερίου στον νεφελοποιητή γίνεται από τον αναπνευστήρα) και το μεγαλύτερο ποσοστό του αερολύματος φτάνει στο κομμάτι "Y" κατά το τέλος της εισπνοής, με αποτέλεσμα σημαντική ποσότητα του φαρμάκου να χάνεται από το εκπνευστικό σκέλος του αναπνευστήρα στη φάση της εκπνοής (253). Μπορεί η παροχή του αερίου να είναι συνεχής, ανεξάρτητα δηλαδή από τον αναπνευστήρα (π.χ., από τον τοίχο). Τότε όμως το ποσό του φαρμάκου που φτάνει στον ασθενή μπορεί να είναι ακόμα μικρότερο. Οι προωθητικοί νεφελοποιητές είναι αναλώσιμοι και έτσι υπάρχει μικρή πιθανότητα για επιμόλυνση τους (252). Νεότερα συστήματα προωθητικών νεφελοποιητών έχουν αναπτυχθεί τελευταία για τη χορήγηση συγκεκριμένων αντιβιοτικών σε μη διασωληνωμένους ασθενείς, όπως αυτοί με κυστική ίνωση (207). Οι νεότεροι νεφελοποιητές δημιουργούν σωματίδια μικρότερου μεγέθους ή μπορούν να συγχρονίζονται με την εισπνοή του ασθενούς. Ορισμένοι όμως από αυτούς μπορεί να προορίζονται για πολλαπλές χρήσεις (29).

Οι νεφελοποιητές υπερήχων χρησιμοποιούν έναν πιεζοηλεκτρικό μετατροπέα (κρύσταλλο χαλαζία) που πάλλεται σε υψηλή συχνότητα (1-3 MHz). Οι υπέρηχοι δημιουργούν ένα μικρό πίδακα στην επιφάνεια του υγρού που βρίσκεται στη δεξαμενή και οι δονήσεις βοηθούν στην παραγωγή αερολύματος από τον πίδακα. Οι υπερηχητικοί νεφελοποιητές μπορούν να δημιουργήσουν σωματίδια ποικίλης διαμέτρου, ανάλογα με τη συσκευή και τις ρυθμίσεις της (κυρίως τη συχνότητα ταλάντωσης), κατά κανόνα όμως μεγαλύτερης διαμέτρου από τους προωθητικούς νεφελοποιητές (248). Κάποιες συσκευές υπερήχων μπορούν να επιτύχουν μεγαλύτερο ποσοστό εναπόθεσης του φαρμάκου στο τελικό

αναπνευστικό δένδρο και τις κυψελίδες σε σχέση με τους προωθητικούς νεφελοποιητές, που μπορεί να φτάσει στα επίπεδα του 30-40% (253). Ένα πλεονέκτημα των νεφελοποιητών υπερήχων είναι η ταχύτερη ολοκλήρωση της χορήγησης του φαρμάκου. Επίσης, το ποσοστό παγίδευσης του αερολύματος που παράγεται στα διάφορα μέρη του κυκλώματος του αναπνευστήρα είναι μικρότερο σε σχέση με τους προωθητικούς νεφελοποιητές (18). Σε αυτό βοηθάει η δημιουργία συνεχούς ροής στο νεφελοποιητή, ανεξάρτητα από τη ροή στον αναπνευστήρα. Ανάμεσα στα μειονεκτήματα τους, είναι η αδρανοποίηση φαρμάκων που βρίσκονται σε εναιώρημα (παρά σε διάλυμα) καθώς και ο μεγάλος όγκος τους, το υψηλό κόστος και η ανάγκη για καθαρισμό μετά από κάθε χρήση (248,250). Επίσης, μπορεί να αναπτυχθεί κατά την χρήση υψηλότερη θερμοκρασία στο διάλυμα, έως 10-15 C<sup>0</sup>, με πιθανές συνέπειες ως προς τη σταθερότητα ορισμένων νεφελοποιημένων συμπλόκων ή την ακεραιότητα της χημικής δομής ορισμένων αντιβιοτικών. Έχουν γενικά υψηλό υπολειπόμενο όγκο του φαρμάκου στη συσκευή. Δεν είναι συσκευές μιας χρήσεως και χρειάζονται αποστείρωση μετά τη χρήση, γεγονός που μπορεί να ενέχει τον κίνδυνο της μετάδοσης λοιμώξεων. Γενικότερα, λόγω των παραπάνω και άλλων τεχνικών θεμάτων καθώς και υψηλού σχετικά κόστους, δεν χρησιμοποιούνται συχνά για τη νεφελοποίηση αντιμικροβιακών φαρμάκων σε αναπνευστήρα (205).

Οι νεφελοποιητές παλλόμενου πλέγματος ή παλλόμενης πλάκας έχουν αναπτυχθεί τα τελευταία χρόνια. Προωθούν υγρό (διάλυμα ή εναιώρημα φαρμάκου) διαμέσου ενός πλέγματος ή πλάκας με αρκετές οπές, με τεχνολογία μικροαντλίας. Μέσω ενός μικροεπεξεργαστή που ανιχνεύει και αναλύει την πίεση, μπορούν να συγχρονίζονται με τον αναπνευστικό κύκλο και να χορηγούν τα φάρμακα σε συγκεκριμένο τμήμα του κύκλου (248). Καταλείπουν ελάχιστο υπολειπόμενο όγκο διαλύματος. Γενικά, δημιουργούν σωματίδια αερολύματος μικρότερου μεγέθους σε σχέση με τους προωθητικούς ή τους υπερηχητικούς νεφελοποιητές. Αν και η διάμετρος των σωματιδίων που δημιουργούνται ποικίλει (εξαρτάται από τη διάμετρο των οπών), σημαντικό ποσοστό αυτών είναι μικρότερο των 3,3 μm (248). Μπορούν να επιτύχουν υψηλό ποσοστό εναπόθεσης του φαρμάκου στο κατώτερο αναπνευστικό δέντρο, που μπορεί να φτάσει έως και το 60% (254). Η χορήγηση όμως πυκνόρρευστων διαλυμάτων και εναιωρημάτων, όπως και φαρμάκων που κρυσταλλοποιούνται όταν στεγνώσουν μπορεί να οδηγήσει σε απόφραξη των οπών του πλέγματος ή της πλάκας (250). Έχουν υψηλό κόστος και κατά κανόνα είναι συσκευές μιας χρήσης. Νεότερες συσκευές έχουν δημιουργηθεί ειδικά για τη νεφελοποίηση αντιβιοτικών σε ασθενείς που βρίσκονται υπό μηχανικό αερισμό, οι οποίες φέρουν ειδικούς αισθητήρες που δίνουν τη δυνατότητα συγχρονισμού της χορήγησης των αντιβιοτικών με συγκεκριμένα τμήματα του αναπνευστικού κύκλου (254).

Οι περισσότερες κλινικές μελέτες που συγκρίνουν διαφορετικούς τύπους νεφελοποιητών για τη χορήγηση αντιβιοτικών στους πνεύμονες έχουν γίνει με φαρμακευτικές ουσίες διαφορετικές των αντιβιοτικών. Μια τέτοια μελέτη για παράδειγμα εξέτασε την κατανομή ραδιοσημασμένης αλβουμίνης στους πνεύμονες 7 ασθενών που είχαν υποβληθεί σε καρδιοχειρουργική επέμβαση, με νεφελοποιητή υπερήχων σε σχέση με προωθητικό νεφελοποιητή (253). Η κατανομή της αλβουμίνης στους πνεύμονες ήταν διπλάσια με το νεφελοποιητή υπερήχων και έγινε σε ταχύτερο χρονικό διάστημα.

Μια άλλη μελέτη εξέτασε τη χορήγηση θειικής αλβουτερόλης σε μοντέλο πνεύμονα ενηλίκου και παιδών (255). Η χρήση νεφελοποιητή παλλόμενου πλέγματος είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη κατανομή φαρμάκου στους πνεύμονες κατά 2-4 φορές σε σχέση με τη χρήση προωθητικού νεφελοποιητή.

Ειδικά για την κολιστίνη, μια κλινική μελέτη εξέτασε τη χορήγηση εισπνεόμενης κολιστίνης σε ασθενείς με κυστική ίνωση με 2 διαφορετικούς νεφελοποιητές (190). Συγκεκριμένα, χορηγήθηκε μια εφάπαξ δόση 2 MIU colistimethate sodium. Τριάντα ασθενείς έλαβαν την ουσία αυτή μέσω ενός νεφελοποιητή PARI LC Star με συμπιεστή PARI Master της εταιρείας PARI, Starnberg, Γερμανία (ένα είδος προωθητικού νεφελοποιητή που επαυξάνει την απόδοση αερολύματος με την εισπνοή), ενώ σε 8 ασθενείς η χορήγηση της ίδιας δόσης κολιστίνης επαναλήφθηκε τουλάχιστον 3 ημέρες μετά μέσω ενός ηλεκτρονικού νεφελοποιητή PARI eFlow. Η τελευταία συσκευή χρησιμοποιεί μια παλλόμενη μεμβράνη (vibrating membrane) για τη δημιουργία αερολύματος. Δεν βρέθηκε καμία διαφορά στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της εισπνεόμενης κολιστίνης μεταξύ των δυο νεφελοποιητών.

Πρέπει να σημειωθεί ότι η θέση εναπόθεσης των εισπνεόμενων φαρμάκων εξαρτάται από τη διάμετρο των σωματιδίων του αερολύματος. Για να φθάσουν τα σωματίδια στα τελικά βρογχιόλια και τις κυψελίδες, θα πρέπει η μέση Αεροδυναμική Διάμετρος Μάζας (Mass Mean Aerodynamic Diameter) να είναι μεταξύ 1 και 5  $\mu\text{m}$  και βέλτιστα 1-3  $\mu\text{m}$  (207,249). Όσο μικρότερο το μέγεθος τόσο καλύτερη η περιφερική κατανομή των σωματιδίων, αλλά τόσο μεγαλώνει και ο χρόνος για χορήγηση μιας συγκεκριμένης δόσης του φαρμάκου (18). Οι προωθητικοί νεφελοποιητές και οι υπερηχητικοί νεφελοποιητές συνήθως παράγουν σωματίδια με διάμετρο κοντά στα 5  $\mu\text{m}$ , ενώ οι νεφελοποιητές πλέγματος μπορούν να παράγουν μικρότερα σωματίδια. Θεωρείται ότι οι νεφελοποιητές πλέγματος μπορεί να πετύχουν την καλύτερη εναπόθεση των αντιβιοτικών στην περιφέρεια των πνευμόνων σε σχέση με τους άλλους τύπους νεφελοποιητών σε διασωληνωμένους ασθενείς (256). Σημαντικές διαφορές όμως υπάρχουν μεταξύ νεφελοποιητών ίδιου τύπου ανάλογα με τον σκοπό για τον οποίο έχουν σχεδιασθεί και τις προδιαγραφές τους. Νεότερης τεχνολογίας όμως νεφελοποιητές υπερήχων μπορεί να επιτύχουν εφάμιλλα αποτελέσματα (257).

### 8.7.2. Θέση νεφελοποιητή στο κύκλωμα του αναπνευστήρα

Ο νεφελοποιητής θα πρέπει να τοποθετείται περίπου 10-30 cm από τον ενδοτραχειακό σωλήνα (συνήθως 10-15 cm), στο εισπνευστικό σκέλος του κυκλώματος του αναπνευστήρα (μεταξύ δηλαδή του σημείου "Υ" του κυκλώματος και του αναπνευστήρα), ανάλογα με τον τύπο του (18,210,256,258). Με αυτή τη συνδεσμολογία το εισπνευστικό σκέλος του κυκλώματος του αναπνευστήρα δρα ως αεροθάλαμος (spacer). Αν ο νεφελοποιητής τοποθετηθεί μεταξύ του ενδοτραχειακού σωλήνα και του σημείου "Υ", τότε μεγαλύτερη ποσότητα του αερολύματος του φαρμάκου χάνεται στην εκπνοή διά του εκπνευστικού σκέλους (248). Σημαντικό από αυτή την άποψη είναι να ενεργοποιείται ο νεφελοποιητής μόνο κατά τη διάρκεια της εισπνοής (259). Αν υπάρχει καλός συγχρονισμός, όπως μπορεί να επιτευχθεί με νεότερους νεφελοποιητές παλλόμενης πλάκας, ο νεφελοποιητής μπορεί να τοποθετηθεί και μεταξύ του κομματιού "Υ" και της άκρης του ενδοτραχειακού σωλήνα (18). Παρά ταύτα, η ενεργοποίηση του νεφελοποιητή μόνο κατά την εισπνοή αυξάνει τον χρόνο χορήγησης μίας ορισμένης δόσης φαρμάκου.

Η υγρασία που βρίσκεται μέσα στο κύκλωμα του αναπνευστήρα μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του μεγέθους των σωματιδίων και να μειώσει την εναπόθεση τους στο παρέγχυμα (υγροσκοπική αύξηση) (207). Επίσης, μέρος της ποσότητας του αντιβιοτικού που χορηγείται (ιδιαίτερα τα σωματίδια πάνω από 5 μm), μπορεί να παγιδευθεί σε υδρατμούς που έχουν εμφανώς υγροποιηθεί εντός του κυκλώματος του αναπνευστήρα (259). Η χρήση θερμαινόμενου υγραστήρα στο κύκλωμα του αναπνευστήρα μπορεί να μειώσει την εναπόθεση του εισπνεόμενου φαρμάκου στην περιφέρεια των πνευμόνων κατά 40% (248,259). Αν υπάρχει υγραστήρας, η τοποθέτηση του νεφελοποιητή στο κύκλωμα του αναπνευστήρα είναι καλύτερα να γίνεται πριν από τον υγραστήρα (255). Η παραμονή του υγραστήρα κατά τη νεφελοποίηση μπορεί να είναι σημαντική για ασθενείς με πηκτές εκκρίσεις, από τις οποίες υπάρχει κίνδυνος απόφραξης, ή ασθενείς με αυξημένη βρογχική αντιδραστικότητα, οι οποίοι μπορεί να παρουσιάσουν βρογχόσπασμο κατά την έκθεση σε κρύο και ξηρό αέρα.

Είναι σημαντικό να αφαιρείται ή να παρακάμπτεται ο ανταλλάκτης θερμότητας και υγρασίας (το λεγόμενο "φίλτρο") πριν τη χορήγηση νεφελοποιημένων αντιβιοτικών. Η συσκευή αυτή τοποθετείται μεταξύ του σημείου "Υ" του κυκλώματος του αναπνευστήρα και του ενδοτραχειακού σωλήνα, όταν δεν υπάρχει θερμαινόμενος υγραστήρας. Ο ρόλος του είναι να συγκρατεί την υγρασία και την θερμότητα του εκπνεόμενου αέρα, μέρος του οποίου επιστρέφει στον ασθενή κατά την εισπνοή. Αυτό βοηθά στην αποφυγή της ξήρανσης των αναπνευστικών εκκρίσεων και της πρόκλησης βήχα από ψυχρό αέρα. Αν όμως ο ανταλλάκτης διατηρηθεί στη θέση του, τα χορηγούμενα αντιβιοτικά με νεφελοποίηση παγιδεύονται σε αυτή τη συσκευή (248).

### 8.7.3. Ρυθμίσεις νεφελοποιητή

Για τη βέλτιστη εναπόθεση στο τελικό αναπνευστικό δέντρο των αντιβιοτικών που χορηγούνται με νεφελοποίηση σε ασθενείς που βρίσκονται υπό μηχανικό αερισμό έχει μελετηθεί, κατά κύριο λόγο σε πειραματόζωα ή σε μηχανιστικά μοντέλα πνεύμονα, και προταθεί και στον άνθρωπο η χρήση συγκεκριμένων ρυθμίσεων στον αναπνευστήρα (18,258). Σημαντικό είναι να επιτυγχάνεται νηματική παρά στροβιλώδης ροή, ώστε να αποφεύγεται η εναπόθεση του αερολύματος σε σημεία του κυκλώματος του αναπνευστήρα. Συγκεκριμένα, προτείνεται ο ασθενής να βρίσκεται υπό ελεγχόμενο αερισμό με βάση τον όγκο (σε αντιδιαστολή με την πίεση) και να υπάρχει βέλτιστος συγχρονισμός του αναπνευστήρα με τις αναπνευστικές κινήσεις του ασθενούς. Αυτό μπορεί να απαιτήσει χορήγηση ή ενίσχυση της καταστολής, κατά προτίμηση με βραχείας διάρκειας φάρμακα όπως η προποφόλη.

Οι ειδικές ρυθμίσεις του αναπνευστήρα που προτείνονται περιλαμβάνουν αναπνεόμενο όγκο 8 ml/kg, αναπνευστική συχνότητα 12-15 κύκλους ανά λεπτό, λόγω της διάρκειας της εισπνοής προς την εκπνοή 50% και τελοεκπνευστική παύλα (plateau) διάρκειας 20% του αναπνευστικού κύκλου (18,205,210,221,258). Η θετική τελοεκπνευστική πίεση θα πρέπει να είναι τέτοια ώστε να βελτιστοποιείται η “στρατολόγηση” των κυψελίδων, συνήθως 5-10 cm H<sub>2</sub>O. Η σταθερή ροή προτιμάται έναντι της επιβραδυνόμενης ροής (260).

Αν υπάρχει ανταλλάκτης θερμότητας και υγρασίας, θα πρέπει να αφαιρείται κατά τη διάρκεια της χορήγησης του νεφελοποιημένου αντιβιοτικού, εκτός αν υπάρχει εναλλακτικό κύκλωμα παράκαμψης του (248). Αν υπάρχει θερμαινόμενος υγροποιητής, προτείνεται να τίθεται εκτός λειτουργίας κατά τη διάρκεια της νεφελοποίησης (258). Σε αυτή την περίπτωση, καλό είναι η χορήγηση να μην ξεπερνάει τα 15-30 λεπτά, ώστε ο ξηρός και ψυχρός αέρας που εισπνέει ο ασθενής όταν απομακρυνθεί ο ανταλλάκτης θερμότητας και υγρασίας ή τεθεί εκτός λειτουργίας ο υγροποιητής να μην ερεθίσει ιδιαίτερα το αναπνευστικό δένδρο (18). Οι τραχειοβρογχικές εκκρίσεις θα πρέπει να αναρροφώνται προ της νεφελοποίησης παρά κατά τη διάρκεια της. Επίσης προτείνεται να τοποθετείται “φίλτρο” στο εκπνευστικό σκέλος του αναπνευστήρα ώστε να προστατεύεται ο αισθητήρας ροής από τυχόν δυσλειτουργία που μπορεί να προκληθεί από συσσώρευση του εκπνεόμενου αντιβιοτικού (210,261). Το φίλτρο αυτό θα πρέπει να αφαιρείται μετά τη νεφελοποίηση και να χρησιμοποιείται νέο σε κάθε χορήγηση, ώστε να προλαμβάνεται τυχόν απόφραξη του (262).

Προφανώς, διαφορές μπορούν να υπάρχουν στις ρυθμίσεις μεταξύ διαφορετικών μοντέλων αναπνευστήρα και νεφελοποιητών. Για την ορθότερη χορήγηση των νεφελοποιημένων αντιβιοτικών σε ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό προτείνεται η χρήση μιας λίστας ελέγχου για όλα τα βήματα που πρέπει να ακολουθηθούν.

Παρά ταύτα, στην κλινική πράξη, πολλοί ασθενείς μπορεί να έχουν μεγαλύτερες απαιτήσεις αερισμού και επομένως να μην μπορούν να εφαρμοστούν οι παραπάνω προτεινόμενες ρυθμίσεις. Επιπλέον, σε ασθενείς που βρίσκονται σε αυθόρμητο τύπο λειτουργίας του αναπνευστήρα (spontaneous mode), η καταστολή τους για την εφαρμογή των παραπάνω προτεινόμενων ρυθμίσεων ή τον καλύτερο συγχρονισμό τους με τον αναπνευστήρα, μπορεί να οδηγήσει σε καθυστέρηση του απογαλακτισμού τους από τον αναπνευστήρα (205).

Για να είναι ασφαλής η χορήγηση αντιβιοτικών με νεφελοποίηση σε ασθενείς που βρίσκονται υπό μηχανικό αερισμό, θα πρέπει να παρακολουθείται η μέγιστη πίεση στο κύκλωμα του αναπνευστήρα, η οξυγόνωση του ασθενούς καθώς και ο βαθμός καταστολής του. Αυτές οι διαδικασίες βοηθούν στην έγκαιρη ανίχνευση τυχόν επεισοδίων απόφραξης, βρογχόσπασμου ή έλλειψης συγχρονισμού της αναπνοής του ασθενούς με τον αναπνευστήρα. Γίνεται κατανοητό ότι η χορήγηση νεφελοποιημένων αντιβιοτικών ως πρακτική ρουτίνας για την πνευμονία σε μια μονάδα εντατικής θεραπείας απαιτεί αυξημένο αριθμό νοσηλευτικού προσωπικού, δεδομένου μάλιστα ότι ο χρόνος για τη χορήγηση μίας δόσης συνήθως είναι 30-60 λεπτά της ώρας.

Η σημασία των παραπάνω παραμέτρων όσον αφορά τον τρόπο χορήγησης των εισπνεόμενων αντιβιοτικών σε ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό έχει αναγνωριστεί προσφάτως, κυρίως έπειτα από την αξιολόγηση των δεδομένων πειραματικών μελετών (18). Στη δική μας μελέτη, δεν ακολουθήθηκε αυστηρό πρωτόκολλο όσον αφορά τις ρυθμίσεις του μηχανικού αερισμού κατά τη χορήγηση της νεφελοποιημένης κολιστίνης. Το ίδιο ισχύει και για τη συντριπτική πλειοψηφία των σχετικών κλινικών μελετών. Η μελέτη μας όμως έγινε σ' ένα κέντρο με μεγάλη εμπειρία και ιδιαίτερο κλινικό και ερευνητικό ενδιαφέρον στη χορήγηση της νεφελοποιημένης κολιστίνης (214). Ακόμα πάντως και πρόσφατες διεθνείς έρευνες μεταξύ ιατρών μεγάλων μονάδων εντατικής θεραπείας ανά τον κόσμο δείχνουν ότι η εφαρμογή των ειδικών ρυθμίσεων και της συνδεσμολογίας που αποσκοπούν στην βελτιστοποίηση της χορήγησης νεφελοποιημένων αντιβιοτικών σε ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό με πνευμονία συχνά παραβλέπεται στην κλινική πράξη (233).

#### **8.7.4. Διείσδυση εισπνεόμενων αντιβιοτικών σε περιοχές πύκνωσης**

Αναπόφευκτα, ένα ποσοστό της εισπνεόμενης κολιστίνης και άλλων εισπνεόμενων αντιβιοτικών παγιδεύεται στο κύκλωμα του αναπνευστήρα (εξωτερικός σωλήνας, ενδοτραχειακός σωλήνας/τραχειοσωλήνας, ανταλλάκτης θερμότητας και υγρασίας και συνδεόμενες συσκευές) και δεν φτάνει στην περιοχή της λοίμωξης, δηλαδή στα αναπνευστικά βρογχιόλια και τις κυψελίδες προκειμένου για πνευμονία (18). Αξίζει να σημειωθεί ότι ο εισπνεόμενος αέρας και κατ' επέκταση το αντιβιοτικό που μπορεί να περιέχεται σε αυτόν πρέπει να περάσει από 16 διακλαδώσεις βρόγχων και βρογχολίων ώστε να φτάσει στα αναπνευστικά βρογχιόλια (197). Οι κυψελίδες ξεκινούν από τα αναπνευστικά βρογχιόλια και



φτάνουν ως την 23η γενιά του αναπνευστικού δένδρου, τους κυψελιδικούς σάκους. Η συνολική επιφάνεια των αεροφόρων οδών είναι κατά μέσο όρο 2 με 3 m<sup>2</sup>, ενώ η συνολική επιφάνεια των κυψελίδων είναι περίπου 100 m<sup>2</sup>.

Έχει αναπτυχθεί επίσης ο προβληματισμός αν τα εισπνεόμενα αντιβιοτικά όπως η κολιστίνη μπορούν να διεισδύσουν σε περιοχές των πνευμόνων με ηπάτωση από πνευμονία. Πειραματικά μοντέλα λοίμωξης έχουν δείξει ότι η απόφραξη των βρογχιολίων από βύσματα βλέννης, που συμβαίνει σε σοβαρές λοιμώξεις, εμποδίζουν την απώτερη διείσδυση των αντιβιοτικών (18). Εκτός από απόφραξη μπορεί να υπάρχει και στένωση των αεραγωγών λόγω οιδήματος ή βρογχοσύσπασης. Ο αντίλογος είναι ότι οι θετικές πιέσεις από τον αναπνευστήρα μπορούν να βοηθούν στην αντιμετώπιση των κωλυμάτων για τη διείσδυση των αντιβιοτικών σε πυκνοατελεκτασικές περιοχές. Από την άλλη πλευρά, σε περιοχές με σοβαρή καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος από τη λοίμωξη αυξάνεται η διείσδυση των ενδοφλεβίως χορηγούμενων αντιβιοτικών, λόγω εξασθένησης του κυψελιδο-αρτηριακού φραγμού (263).

Σε ένα πειραματικό μοντέλο πνευμονίας από *P. aeruginosa* σε χοιρίδια που αερίζονταν μηχανικά, χορηγήθηκε εισπνεόμενο colistimethate sodium (145). Υπολογίστηκε ότι περίπου 40% της δόσης του εισπνεόμενου φαρμάκου επικάθισε σε εξωπνευμονικά σημεία. Παρατηρήθηκε ότι η διείσδυση του φαρμάκου ήταν καλύτερη σε τμήματα των πνευμόνων με ήπια πνευμονία έναντι τμημάτων με σοβαρή πνευμονία. Η διάμεση συγκέντρωση της κολιστίνης ήταν 10,0 μg ανά g ιστού έναντι 1,2 μg/g, αντίστοιχα ( $p < 0.01$ ). Υπήρχε πάντως σημαντική μεταβλητότητα μεταξύ των πειραματόζων σε αυτή τη μελέτη. Το διατεταρτημοριακό εύρος (25° - 75° εκατοστημόριο) της ιστικής συγκέντρωσης κολιστίνης ήταν 0,8-13,7 μg/g για όλα τα πειραματόζωα.

Σε ένα πειραματικό μοντέλο βρογχοπνευμονίας από *Escherichia coli* μετά από ενοφθαλμισμό των βακτηρίων στους πνεύμονες μελετήθηκαν οι συγκεντρώσεις που επιτεύχθηκαν στο πνευμονικό παρέγχυμα μετά τη χορήγηση εισπνεόμενης ή ενδοφλέβιας αμικασίνης (263). Οι πνευμονικές συγκεντρώσεις της αμικασίνης μετά από εισπνεόμενη χορήγηση ήταν μικρότερες στα βρογχοπνευμονικά τμήματα με αερισμό μικρότερο από 30% σε σχέση με άλλα τμήματα, ενώ οι συγκεντρώσεις μετά ενδοφλέβια χορήγηση αυξάνονταν. Παρόλα αυτά, ακόμα και στα τμήματα με τον χαμηλό αερισμό, μεγαλύτερη συγκέντρωση φαρμάκου επιτεύχθηκε μετά την εισπνεόμενη σε σχέση με την ενδοφλέβια χορήγηση. Αντίστοιχα ευρήματα έχουν παρατηρηθεί και σε πειραματικές μελέτες με άλλα αντιβιοτικά, όπως η κεφταζιδίμη (18).

#### **8.7.5. Παγίδευση κολιστίνης στα πτύελα**

Σε ασθενείς με αρκετές τραχειοβρογχικές εκκρίσεις, όπως οι διασωληνωμένοι ασθενείς με λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού

(τραχειοβρογχίτιδα ή πνευμονία) και οι ασθενείς με κυστική ίνωση, μεγαλύτερη ποσότητα του χορηγούμενου colistimethate sodium μπορεί να παγιδεύεται στη βλέννη. Μια *in vitro* μελέτη έδειξε ότι το ποσοστό της μη συνδεδεμένης θειϊκής κολιστίνης που μπορούσε να μετρηθεί σε ένα διάλυμα μετά τετράωρη επώαση με χοίρεια γαστρική βλεννίνη ήταν 15% της συγκέντρωσης που μετρήθηκε χωρίς την προσθήκη της βλεννίνης. Τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 16%, 19% και 52%, για την πολυμυξίνη Β, την τομπραμυκίνη και τη σιπροφλοξασίνη (264). Η χοίρεια γαστρική βλεννίνη χρησιμοποιήθηκε ως υποκατάστατο της ανθρώπινης βλεννίνης στα πτύελα.

Σε μια μελέτη με ασθενείς με κυστική ίνωση, οι μέγιστες συγκεντρώσεις κολιστίνης στον ορό μετά τη χορήγηση colistimethate sodium είχαν γραμμική θετική συσχέτιση με τον βίαιο εκπνεόμενο όγκο σε ένα δευτερόλεπτο ( $FEV_1$ ) (190). Αυτό μπορεί να δηλώνει ότι μικρότερο ποσό του φαρμάκου έφτασε στην περιφέρεια των πνευμόνων ώστε να απορροφηθεί συστηματικά στους βαρύτερα πάσχοντες. Σε μια άλλη μελέτη σε ασθενείς με τραχειοβρογχίτιδα που σχετίζεται με αναπνευστήρα, οι συγκεντρώσεις κολιστίνης στο τυφλό μίνι βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα είχαν σημαντική διακύμανση (191). Αυτό μπορεί να αποδοθεί σε λήψη δειγμάτων από διαφορετικά τμήματα των πνευμόνων, ενδεχομένως με διαφορετική συγκέντρωση εκκρίσεων. Ενώ η παγίδευση του φαρμάκου στη βλέννη μπορεί να είναι ωφέλιμη για ασθενείς με τραχειοβρογχίτιδα ή κυστική ίνωση, το αντίθετο μπορεί να ισχύει για τους ασθενείς με πνευμονία.

#### **8.7.6. Υγρό που επαλείφει τις κυψελίδες για εκτίμηση επιπέδων φαρμάκων**

Από φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής άποψης, για τη δραστηριότητα ενός αντιβιοτικού σε λοιμώξεις του πνεύμονα έχουν σημασία τα επίπεδα του στο υγρό που επαλείφει τις κυψελίδες, προκειμένου για εξωκυττάρια μικρόβια, και στα κυψελιδικά μακροφάγα, προκειμένου για ενδοκυττάρια μικρόβια (265). Η μέτρηση όμως των επιπέδων των αντιβιοτικών στο υγρό που επαλείφει τις κυψελίδες, μπορεί να επηρεάζεται από διάφορες παραμέτρους, όπως η πρωτεϊνική σύνδεση στο πλάσμα, η λύση τυχόν κυψελιδικών μακροφάγων που υπάρχουν στο δείγμα και τεχνικοί παράγοντες, όπως η καθυστερημένη αναρρόφηση του βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος (265). Ο χαμηλός όγκος του υγρού που επαλείφει τις κυψελίδες έχει ως αποτέλεσμα τη μέτρηση σχετικά υψηλών συγκεντρώσεων κολιστίνης στις φαρμακοκινητικές μελέτες όπου χορηγείται εισπνεόμενη κολιστίνη, ακόμη και αν μια σχετικά μικρή ποσότητα του φαρμάκου κατανεμηθεί στο υγρό αυτό. Επίσης, το βρογχοσκόπιο μπορεί να έρχεται σε επαφή με το φάρμακο κατά τη διέλευση του διά των βρόγχων κατά τη διαδικασία της λήψης, γεγονός που μπορεί να οδηγεί σε ψευδή μέτρηση υψηλότερων επιπέδων του φαρμάκου στο υγρό που επαλείφει τις κυψελίδες σε σχέση με τις μετρήσεις που γίνονται όταν η κολιστίνη χορηγείται ενδοφλεβίως. Δεν είναι απολύτως ξεκαθαρισμένο κατά πόσο τα επίπεδα ενός φαρμάκου στο υγρό που επαλείφει τις κυψελίδες προβλέπουν αξιόπιστα τα

επίπεδα του φαρμάκου στο πνευμονικό παρέγχυμα, που είναι και το σημείο της λοίμωξης. Τα Gram-αρνητικά παθογόνα βακτήρια του κατώτερου αναπνευστικού δρουν κατά κανόνα εξωκυτταρίως, διεισδύοντας όμως στον διάμεσο ιστό (266).

### **8.8. Δοσολογία εισπνεόμενης κολιστίνης**

Η συνήθης δόση εισπνεόμενης κολιστίνης είναι 1-2 εκ IU, τρεις φορές ημερησίως. Η δόση αυτή έχει προκύψει κυρίως από δεδομένα σε μη διασωλημένους ασθενείς με κυστική ίνωση και κατ' επέκταση έχει εφαρμοσθεί και σε ασθενείς με πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα. Προτείνεται δε και από την ευρωπαϊκή εταιρεία φαρμάκων (267). Η μέγιστη δόση των 2 εκατομμυρίων IU τρεις φορές ημερησίως για την εισπνεόμενη κολιστίνη προτείνεται και στις οδηγίες της αμερικανικής εταιρείας φαρμακοποιών λοιμώξεων (252). Θα πρέπει όμως να σημειωθεί ότι στους ασθενείς με κυστική ίνωση, ο στόχος της αντιμικροβιακής θεραπείας είναι ο αποικισμός και η υποτροπιάζουσα λοίμωξη του τραχειοβρογχικού δένδρου παρά το πνευμονικό παρέγχυμα. Επίσης, η παρεμβολή του κυκλώματος του αναπνευστήρα στους διασωληνωμένους ασθενείς μπορεί να επηρεάζει το ποσοστό εξωπνευμονικής εναπόθεσης των εισπνεόμενων φαρμάκων σε σχέση με τους εξωτερικούς ασθενείς με κυστική ίνωση. Επομένως, η δοσολογία των εισπνεόμενων αντιβιοτικών στους ασθενείς με κυστική ίνωση μπορεί να μην είναι απαραίτητος και η κατάλληλη για τους ασθενείς με πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα.

Μια ομάδα ερευνητών έχει προτείνει ότι η δοσολογία για τα εισπνεόμενα αντιβιοτικά, όταν χορηγούνται ως μονοθεραπεία, θα πρέπει να προκύπτει από το άθροισμα της δόσης του φαρμάκου για ενδοφλέβια χορήγηση συν το ποσό του φαρμάκου που εναποτίθεται εξωπνευμονικά (18). Η ομάδα αυτή δεν μπορούσε να διατυπώσει σαφείς συστάσεις για τη δοσολογία των εισπνεόμενων αντιβιοτικών (κολιστίνης και αμινογλυκοσιδών) όταν συνδυάζονται με ενδοφλέβια θεραπεία με το ίδιο φάρμακο. Η κατάλληλη δοσολογία εξαρτάται από το βαθμό της συστηματικής απορρόφησης των εισπνεόμενων αντιβιοτικών, ώστε να μην αυξάνονται τα συνολικά επίπεδα τους στο πλάσμα πάνω από τα τοξικά επίπεδα. Το πρόβλημα αυτό θα μπορούσε να ξεπεραστεί με παρακολούθηση των επιπέδων του φαρμάκου στον ορό του αίματος, που όμως για την κολιστίνη δεν είναι εξέταση που γίνεται σε κλινικά εργαστήρια.

Η στρατηγική χορήγησης εισπνεόμενης κολιστίνης ως μονοθεραπεία σε δοσολογία αντίστοιχη με της ενδοφλέβιας κολιστίνης εφαρμόστηκε σε μια προοπτική κλινική μελέτη κοόρτης ασθενών με πνευμονία σχετιζόμενη με αναπνευστήρα από *P. aeruginosa* ή *A. baumannii*. Στους ασθενείς αυτούς χορηγήθηκε δόση εισπνεόμενου colistimethate sodium 5 MIU τρεις φορές την ημέρα (209). Η χορήγηση έγινε μέσω νεφελοποιητή με παλλόμενη πλάκα (Aeroneb Pro®, Aerogen Nektar Corporation, Galway, Ireland). Η μεγαλύτερη δόση επιλέχθηκε

καθότι στη μελέτη αυτή η εισπνεόμενη κολιστίνη δεν συνδυάστηκε με ενδοφλέβια κολιστίνη. Υπολογίσθηκε ότι η βιοδιαθεσιμότητα του εισπνεόμενου colistimethate sodium με την παραπάνω δοσολογία ήταν αντίστοιχη της βιοδιαθεσιμότητας ενδοφλέβιου colistimethate sodium σε δοσολογία 3 εκ IU τρεις φορές ημερησίως. Αυτό έγινε βάσει της εκτίμησης ότι 60% από τη χορηγούμενη δόση εισπνεόμενου colistimethate sodium φθάνει στους πνεύμονες.

Από πλευράς ανεπιθυμητών ενεργειών, δεν παρατηρήθηκαν συμβάματα από το κατώτερο αναπνευστικό. Αναφορικά με τη νεφροτοξικότητα, οι ασθενείς που έλαβαν εισπνεόμενη κολιστίνη (για 7-19 ημέρες, με ή χωρίς ενδοφλέβια αμινογλυκοσίδη για 3 ημέρες) δεν είχαν διαφορά ως προς αυτή την παράμετρο σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβια αντιβιοτικά (β-λακταμικά για 14 ημέρες σε συνδυασμό με αμινογλυκοσίδη ή κινολόνη για 3 ημέρες).

Στη μελέτη μας, οι ασθενείς έλαβαν τη συνήθη και εγκεκριμένη δόση εισπνεόμενου colistimethate sodium, 1-2 εκ IU τρεις φορές ημερησίως. Οι ασθενείς ταυτόχρονα ελάμβαναν και ενδοφλέβια κολιστίνη. Ο σκοπός της χορήγησης εισπνεόμενης κολιστίνης ήταν η αύξηση των συγκεντρώσεων της κολιστίνης στους πνεύμονες σε σχέση με τα επίπεδα που μπορούσαν να επιτευχθούν με την ενδοφλέβια χορήγηση μόνο. Η χρήση μονοθεραπείας εισπνεόμενων αντιβιοτικών για τη θεραπεία πνευμονίας του αναπνευστήρα βρίσκεται ακόμα σε ερευνητικό επίπεδο (209). Οι μελέτες που αφορούν τη συστηματική απορρόφηση της εισπνεόμενης κολιστίνης δίνουν αποτελέσματα που ποικίλουν, καθώς αυτή εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως ο ακριβής τρόπος χορήγησης και τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στη μελέτη. Έτσι, η ακριβής δοσολογία της εισπνεόμενης κολιστίνης σε συνδυασμό με ενδοφλέβια κολιστίνη δεν έχει καθορισθεί επακριβώς.

## **8.9. Κίνδυνοι από εισπνεόμενη κολιστίνη**

### **8.9.1. Συστηματική απορρόφηση**

Η συστηματική απορρόφηση ενός φαρμάκου που χορηγείται με εισπνεόμενο τρόπο εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως η ποσότητα του φαρμάκου που φτάνει στις κυψελίδες και ορισμένες φυσικοχημικές ιδιότητες του φαρμάκου όπως η διαλυτότητα, η διαπερατότητα και η συνάφεια με τα συστήματα αντλιών μεταφοράς στον κυψελιδο-αρτηριακό φραγμό (247). Μελέτες σε αρουραίους έχουν δείξει σημαντική συστηματική έκθεση σε κολιστίνη μετά από ενδοτραχειακή χορήγηση colistimethate sodium (είτε με ενστάλαξη, είτε με νεφελοποίηση). Μάλιστα, σε 2 τέτοιες μελέτες, η συστηματική έκθεση σε κολιστίνη ήταν 2-4 φορές μεγαλύτερη μετά από ενδοτραχειακή έναντι συστηματικής χορήγησης της ίδιας δόσης colistimethate sodium (14 και 15 mg/kg σωματικού βάρους, αντίστοιχα) (188,189). Πάρα ταύτα, η συστηματική απορρόφηση του

Colistimethate sodium διαμέσου των πνευμόνων φαίνεται από τις πειραματικές μελέτες ότι είναι σημαντικά μικρότερη σε σχέση με αυτή των αμινογλυκοσιδών επί παρουσίας φλεγμονής (145). Η δραστική κολιστίνη που έχει σχηματιστεί τοπικά με την υδρόλυση του Colistimethate sodium μπορεί όμως να έχει μεγαλύτερη απορρόφηση. Διαφορές μεταξύ των σχετικών φαρμακοκινητικών μελετών με εισπνεόμενο colistimethate sodium μπορεί να οφείλονται και στα διαφορετικά μεγέθη των σωματιδίων που δημιουργούνται με διαφορετικούς νεφελοποιητές..

Σε μια μελέτη εξετάσθηκε η φαρμακοκινητική της κολιστίνης μετά τη χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 2 MIU εισπνεόμενου colistimethate sodium με ειδικό νεφελοποιητή σε 30 ασθενείς με κυστική ίνωση (190). Η μέγιστη συγκέντρωση κολιστίνης A στον ορό του αίματος ήταν  $0,178 \pm 0,018$  mg/L. Η μέγιστη συγκέντρωση επιτεύχθηκε σε χρόνο 1,47 ωρών μετά τη χορήγηση. Ο χρόνος ημισείας ζωής της κολιστίνης A στον ορό ήταν 4,09 ώρες. Κατά μέσο όρο, το ποσοστό της συνολικής χορηγηθείσας δόσης του colistimethate sodium που ανιχνεύθηκε στα ούρα ήταν  $4,3 \pm 1,3\%$ .

Μια άλλη μελέτη εξέτασε τη φαρμακοκινητική της κολιστίνης στον ορό του αίματος σε 16 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση εισπνεόμενης κολιστίνης (5 MIU 3 φορές ημερησίως) χωρίς ενδοφλέβια κολιστίνη για πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα από πολυανθεκτικά *P. aeruginosa* και *A. baumannii* (209). Η μελέτη αυτή κατέγραψε σημαντικά επίπεδα κολιστίνης στον ορό την τρίτη ημέρα θεραπείας, συγκεκριμένα μέγιστη συγκέντρωση  $\sim 2,1$  mg/L και συγκέντρωση προ της επόμενης δόσης (trough)  $\sim 1,2$  mg/L. Οι συγκεντρώσεις της κολιστίνης στον ορό προ της επόμενης δόσης αυξήθηκαν μεταξύ της δεύτερης και τρίτης ημέρας θεραπείας, ενώ οι μέγιστες συγκεντρώσεις δεν παρουσίασαν σημαντική αύξηση. Αυτό ερμηνεύθηκε ως αποτέλεσμα καθυστερημένης διαπερατότητας του φαρμάκου διά της κυψελιδο-αρτηριακής μεμβράνης.

Σε 20 ασθενείς με τραχειοβρογχίτιδα που σχετίζεται με αναπνευστήρα χορηγήθηκε 1 MIU colistimethate sodium κάθε 8 ώρες με νεφελοποιητή παλλόμενου πλέγματος για 7 ημέρες (191). Η συστηματική έκθεση σε κολιστίνη ήταν 4,38 φορές χαμηλότερη σε σχέση με το υγρό που επαλείφει τις κυψελίδες. Πάρα ταύτα, η μέγιστη συγκέντρωση κολιστίνης στον ορό ήταν συγκρίσιμη με συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται μετά από χορήγηση colistimethate sodium ενδοφλεβίως. Νεφροτοξικότητα δεν παρατηρήθηκε, αλλά κανένας από τους ασθενείς δεν είχε διαταραγμένη νεφρική λειτουργία κατά την έναρξη της θεραπείας.

### **8.9.2. Νεφροτοξικότητα**

Όταν η ενδοφλέβια κολιστίνη συνδυασθεί με εισπνεόμενη κολιστίνη, τα συνολικά επίπεδα κολιστίνης στο πλάσμα μπορεί δυνητικά να ανέλθουν σε τοξικά επίπεδα. Αυτό εξαρτάται από τον βαθμό της εναπόθεσης της εισπνεόμενης

κολιστίνης στον οργανισμό (στους κατώτερους αεραγωγούς και τους πνεύμονες εν προκειμένω για χορήγηση μέσω τραχειοσωλήνα) καθώς και τον βαθμό της απορρόφησης της στην κυκλοφορία (που μπορεί να είναι διαφορετικός για το προφάρμακο colistimethate sodium και τη δραστική κολιστίνη που σχηματίζεται τοπικά).

Η νεφροτοξικότητα της κολιστίνης που χορηγείται με νεφελοποίηση εξετάστηκε σε μια προοπτική μελέτη ασθενών με πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα (209). Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία είτε με ένα β-λακταμικό αντιβιοτικό για 14 ημέρες σε συνδυασμό με μια αμινογλυκοσίδη ή κινολόνη για 3 ημέρες είτε με υψηλή δόση (5 MIU τρεις φορές την ημέρα) νεφελωποιημένης κολιστίνης για 7-19 ημέρες, μόνης ή σε συνδυασμό με ενδοφλέβια αμινογλυκοσίδη για 3 ημέρες. Δώδεκα τοις εκατό των ασθενών στην δεύτερη ομάδα (της εισπνεόμενης κολιστίνης) παρουσίασαν νεφροτοξικότητα (αύξηση της κρεατινίνης ορού κατά τουλάχιστον 1,5 φορά). Το αντίστοιχο ποσοστό των ασθενών στην ομάδα των β-λακταμικών αντιβιοτικών ήταν 8%, διαφορά που δεν ήταν στατιστικώς σημαντική ( $P = 0,47$ ).

Σε μια άλλη μελέτη, 149 ασθενείς με πνευμονία συνδεόμενη με αναπνευστήρα από Gram-αρνητικά βακτήρια, έλαβαν κατόπιν τυχαιοποίησης κολιστίνη, είτε με νεφελοποίηση (4 εκ MIU) είτε ενδοφλεβίως (9 εκ MIU συνολική ημερήσια δόση), σε συνδυασμό με ιμιπενέμη ενδοφλέβια, για τουλάχιστον 14 ημέρες (221). Νεφροτοξικότητα (αύξηση της κρεατινίνης ορού κατά τουλάχιστον 1,5 φορά) παρατηρήθηκε σε 17,8% των ασθενών που έλαβαν εισπνεόμενη κολιστίνη έναντι 39,4% των ασθενών που έλαβαν ενδοφλέβια κολιστίνη ( $p = 0,004$ ). Ο διάμεσος χρόνος για την εμφάνιση νεφροτοξικότητας ήταν 8,6 έναντι 5,1 ημέρες, αντίστοιχα. Αξίζει να σημειωθεί ότι στη μελέτη αυτή, η δοσολογία της νεφελωποιημένης κολιστίνης ήταν τουλάχιστον διπλάσια από ότι χορηγείται συνήθως στην κλινική πράξη. Η καθυστερημένη όμως ανάπτυξη νεφροτοξικότητας στην ομάδα της εισπνεόμενης κολιστίνης μπορεί να σχετίζεται με καθυστερημένη συστηματική απορρόφηση του φαρμάκου όταν αυτό χορηγείται με νεφελοποίηση, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως (209).

Φαίνεται λοιπόν ότι η χορήγηση εισπνεόμενης κολιστίνης οδηγεί σε χαμηλότερα επίπεδα κολιστίνης στον ορό σε σχέση με τη χορήγηση αντίστοιχων δόσεων ενδοφλέβιας κολιστίνης και ενέχει μικρότερο κίνδυνο νεφροτοξικότητας. Τα επίπεδα που επιτυγχάνονται μετά από συγχορήγηση κολιστίνης με νεφελοποίηση και ενδοφλεβίως σε ασθενείς με πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα δεν έχουν όμως μελετηθεί επαρκώς.

Στη μελέτη μας, η μέση ημερήσια δόση ενδοφλέβιας κολιστίνης ήταν  $7,0 \pm 2,4$  MIU για τους ασθενείς που έλαβαν συνδυασμό με νεφελωποιημένη κολιστίνη. Η μέση ημερήσια δόση νεφελωποιημένης κολιστίνης ήταν  $2,1 \pm 0,9$  MIU. Ακόμα λοιπόν και αν υποθέσουμε ένα σημαντικό βαθμό συστηματικής απορρόφησης της

κολιστίνης που χορηγήθηκε με νεφελοποίηση στη μελέτη μας, τα μέγιστα επίπεδα κολιστίνης στο πλάσμα είναι αναμενόμενο να ήταν μέσα σε όρια που παρατηρούνται με τη χορήγηση μέγιστων δόσεων ενδοφλέβιας κολιστίνης στην κλινική πράξη. Αυτό βέβαια εξαρτάται και από τον βαθμό της υποκείμενης νεφρικής λειτουργίας. Παρά ταύτα, δεν εξετάσαμε ειδικά την εμφάνιση νεφροτοξικότητας.

Πιο συγκεκριμένα, η συνολική μέγιστη προτεινόμενη ημερήσια δόση του Colistimethate sodium χορηγούμενου ενδοφλεβίως από την European Medicines Agency είναι 9.000.000 IU. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι συχνά στις Ηνωμένες Πολιτείες χορηγούνται υψηλότερες δόσεις κολιστίνης. Η εγκεκριμένη δόση για φυσιολογική νεφρική λειτουργία είναι περίπου 150.000 IU/kg/ημέρα (5 mg/kg/ημέρα σε όρους Colistin base activity), με όριο τις 10.000.000 IU. Αυτό όμως το όριο συχνά στην πράξη δεν ακολουθούνταν για σοβαρές λοιμώξεις και μάλιστα άρθηκε πρόσφατα επισήμως, μετά από αναθεώρηση των πληροφοριών συνταγογράφησης του προϊόντος κατόπιν των δεδομένων των νεότερων φαρμακοκινητικών μελετών (182,268). Έτσι, ένα άτομο βάρους 80 kg θα ελάμβανε δόση Colistimethate sodium 12.000.000 IU.

Σε μια μελέτη όπου χορηγήθηκε ενδοφλέβια κολιστίνη σε δοσολογία σύμφωνα με τις καινούριες φαρμακοκινητικές/φαρμακοκινητικές μελέτες, 22 από τους 70 συνολικά ασθενείς έλαβαν ημερησίως 10-12 εκ IU κολιστίνης (164). Το ένα τέταρτο του συνόλου των ασθενών έλαβαν και εισπνεόμενη κολιστίνη, σε δοσολογία 2 εκ IU τρεις ημερησίως. Η συγχορήγηση εισπνεόμενης κολιστίνης δε συσχετίστηκε με την ανάπτυξη νεφροτοξικότητας.

### **8.9.3. Ανάπτυξη ανοχής**

Τόσο οι κλινικές όσο και οι πειραματικές μελέτες χορήγησης εισπνεόμενης κολιστίνης δεν έχουν δείξει ότι αυτή η θεραπευτική πρακτική σχετίζεται με την ανάπτυξη ανοχής των παθογόνων βακτηρίων κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ακόμα και στις περιπτώσεις που η εισπνεόμενη κολιστίνη χορηγείται επί μήνες για την πρόληψη των πνευμονικών λοιμώξεων (ιδίως από *P. aeruginosa*) σε ασθενείς με βρογχεκτασίες (18,233,269). Παρά ταύτα, μελέτες μεγαλύτερης διάρκειας που να εξετάζουν την αλλαγή στην οικολογία μονάδων εντατικής θεραπείας μετά από τυχόν εφαρμογή στρατηγικής χορήγησης εισπνεόμενης κολιστίνης ως επικουρική θεραπεία της ενδοφλέβιας κολιστίνης ή άλλων ενδοφλέβιων αντιβιοτικών για την πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα δεν έχουν γίνει.

Η εισπνεόμενη κολιστίνη θα μπορούσε να “προστατεύει” την ενδοφλέβια κολιστίνη από την ανάπτυξη ανοχής λόγω αύξησης των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στις αναπνευστικές οδούς (την εστία της λοίμωξης) σε επίπεδα πάνω από τα όρια για την επιλογή ανθεκτικών στελεχών (270). Από την άλλη, η χορήγηση κολιστίνης με νεφελοποίηση χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση ενδοφλέβιας κολιστίνης μπορεί να οδηγήσει σε σχετικά χαμηλά ή μέτρια επίπεδα συστηματικής έκθεσης,

που μπορεί να προάγουν την ανάπτυξη αντοχής στα βακτήρια που αποικίζουν τον γαστρεντερικό σωλήνα (271). Επίσης, σε ασθενείς που αποσωληνώνονται και συνεχίζουν τη θεραπεία με νεφελοποιημένη κολιστίνη, ένα ποσό του φαρμάκου εναποτίθεται στην ανώτερη αεροφόρο οδό, από όπου μπορεί να καταποθεί. Αυτό μπορεί να αυξήσει την πίεση επιλογής ανθεκτικών στελεχών από τη μικροβιακή χλωρίδα του ανώτερου και κατώτερου γαστρεντερικού. Πάντως, η συστηματική απορρόφηση της κολιστίνης διά του πεπτικού θεωρείται αμελητέα (29). Ξεκάθαρα δεδομένα όμως για τη φαρμακοκινητική της ενδοφλέβιας κολιστίνης στους πνεύμονες καθώς και για τη συστηματική απορρόφηση της εισπνεόμενης κολιστίνης δεν υπάρχουν. Επομένως μόνο υποθέσεις μπορεί να κάνει κανείς για τον ρόλο της εισπνεόμενης κολιστίνης στην ανάπτυξη αντοχής για διαφορετικά σενάρια χορήγησης της (ως επικουρική θεραπεία της εισπνεόμενης κολιστίνης ή άλλων εισπνεόμενων αντιβιοτικών ή ως μονοθεραπεία).

Μολονότι, τα δεδομένα από τη χρήση της ενδοφλέβιας κολιστίνης δείχνουν ότι η ανάπτυξη αντοχής στην κολιστίνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας δεν είναι συχνή, η συνεχής πίεση επιλογής από τη μεγάλη κατανάλωση της κολιστίνης στις ελληνικές μονάδες εντατικής θεραπείας έχει σταδιακά οδηγήσει σε μεγάλη αύξηση ανθεκτικών στην κολιστίνη στελεχών *K. pneumoniae* (52). Το ποσοστό τους κυμαίνεται γύρω στο 30% και βαίνει αυξανόμενο. Μια ιταλική μελέτη έχει επίσης αναφέρει 43% ποσοστό αντοχής της *K. pneumoniae* που απομονώνεται στις μονάδες εντατικής θεραπείας στην κολιστίνη (272). Πιθανώς, το φαινόμενο της ετεροαντοχής, δηλαδή της ύπαρξης προ της έκθεσης στην κολιστίνη ενός ελάχιστου αριθμού ανθεκτικών στελεχών που δεν ανιχνεύονται με τις συμβατικές μεθόδους ευαισθησίας, έχει σημασία για την επιλογή και τη διασπορά ανθεκτικών στελεχών (273). Από την άλλη μεριά, τα ποσοστά αντοχής στην κολιστίνη των ανθεκτικών στις καρβαπενέμες *A. baumannii* και *P. aeruginosa* παραμένουν στην Ελλάδα κάτω από 10% (52).

#### **8.9.4. Διαφυγή κολιστίνης στο περιβάλλον**

Κατά τη χορήγηση κολιστίνης με νεφελοποίηση, ένα ποσοστό του φαρμάκου μπορεί να διαφύγει στο περιβάλλον της μονάδας εντατικής θεραπείας, ιδιαίτερα σε ασθενείς που αναπνέουν χωρίς μηχανική υποστήριξη μέσω τραχειοστομίας ή σε ασθενείς που χρησιμοποιούν ορισμένες συσκευές μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού (252). Ειδικότερα, η χορήγηση κολιστίνης μέσω συμβατικού νεφελοποιητή (συνεχούς ροής) και μάσκας προσώπου συνεπάγεται και διαφυγή κάποιας ποσότητας φαρμάκου στο νοσοκομειακό περιβάλλον. Διαφυγή του φαρμάκου στο περιβάλλον μπορεί να γίνει και μέσω του εκπνευστικού σκέλους του αναπνευστήρα στους ασθενείς που αερίζονται μηχανικά. Το φαινόμενο αυτό μπορεί να περιορισθεί με την τοποθέτηση «φίλτρου» στο εκπνευστικό σκέλος (18,209).



Η διαφυγή του φαρμάκου στο περιβάλλον, πέρα από τις επιπτώσεις που μπορεί να έχει στα άτομα που το εισπνέουν, μπορεί να είναι ένας παράγοντας για την ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών (274). Βακτήρια όπως το *A. baumannii* μπορούν να επιβιώνουν στο άβιο ξηρό περιβάλλον παραπάνω από ένα μήνα (275). Επομένως, υπό προϋποθέσεις, η έκθεση τους σε ορισμένες συγκεντρώσεις κολιστίνης θα μπορούσε να προάγει την επιλογή ανθεκτικών στελεχών, αν και αυτή η υπόθεση δεν έχει επαρκώς μελετηθεί. Η διαφυγή εισπνεόμενων αντιβιοτικών στο περιβάλλον ενέχει επίσης τον κίνδυνο της έκθεσης στο φάρμακο ατόμων του προσωπικού, με δυνητικές συνέπειες την εμφάνιση παρενεργειών όπως βρογχόσπασμος και τη μεταβολή της μικροβιακής τους χλωρίδας, με επακόλουθο κίνδυνο αποικισμού από ανθεκτικά στελέχη (29). Ειδικές προφυλάξεις αναφορικά με τον εξοπλισμό προσωπικής προστασίας μπορούν να προστατεύσουν το προσωπικό από τέτοιου είδους έκθεση.

#### **8.9.5. Συχνό άνοιγμα του κυκλώματος του αναπνευστήρα**

Η χορήγηση αντιβιοτικών και δη κολιστίνης με νεφελοποίηση σε ασθενείς των οποίων η αναπνοή υποστηρίζεται μηχανικά προϋποθέτει συχνό άνοιγμα του κυκλώματος του αναπνευστήρα για πράξεις όπως η σύνδεση και αποσύνδεση του νεφελοποιητή στο κύκλωμα και η αφαίρεση και επανατοποθέτηση των ανταλλακτών θερμότητας και υγρασίας, τυχόν άλλων σωληνώσεων και του εκπνευστικού φίλτρου. Όλα αυτά ενέχουν τον κίνδυνο επιμόλυνσης των διαφόρων τμημάτων του κυκλώματος, με δυνητικό επακόλουθο τον αποικισμό και τη λοίμωξη του ασθενούς, ενδεχομένως από ανθεκτικά στην κολιστίνη βακτήρια. Σε ένα βαθμό, αυτό μπορεί να αποφευχθεί με ειδικά κυκλώματα παράκαμψης (π.χ., του ανταλλάκτη θερμότητας και υγρασίας) που ενεργοποιούνται όταν γίνεται ή νεφελοποίηση, με το γύρισμα ενός επιλογέα (248).

Παρά τις θεωρητικές ανησυχίες, αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης αντοχής με τα νεφελοποιημένα αντιβιοτικά δεν έχει παρατηρηθεί στις σχετικές κλινικές μελέτες. Τουναντίον, η χορήγηση νεφελοποιημένων αντιβιοτικών φαίνεται ότι σχετίζεται με μεγαλύτερη μικροβιολογική επιτυχία και μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης ανθεκτικών στελεχών, τόσο στην πνευμονία όσο και στην τραχειοβρογχίτιδα που σχετίζεται με αναπνευστήρα (233). Βέβαια, τα σχετικά δεδομένα δεν είναι επαρκή για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Σημασία όσον αφορά την πιθανή επιλογή ανθεκτικών στελεχών μπορεί να έχει το υποκείμενο επίπεδο αντιμικροβιακής αντοχής στο νοσηλευτικό ίδρυμα και τη μονάδα εντατικής θεραπείας στην οποία εφαρμόζεται η στρατηγική της χορήγησης αντιβιοτικών με νεφελοποίηση για την πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα. Τα δεδομένα από ένα κέντρο μπορεί να μην ανταποκρίνονται σε κάποιο άλλο.

#### **8.9.6. Χρόνος παρασκευής του διαλύματος**

Μια περίπτωση εμφάνισης συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας μετά από χρήση εισπνεόμενης κολιστίνης (colistimethate sodium), που κατέληξε σε

θάνατο, έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία (276). Συγκεκριμένα, επρόκειτο για μια γυναίκα με κυστική ίνωση που ελάμβανε θεραπεία συντήρησης εξωνοσοκομειακά. Η ανεπιθύμητη αυτή ενέργεια αποδόθηκε στο γεγονός ότι το διάλυμα προς χρήση είχε παρασκευασθεί σε φαρμακείο πέντε εβδομάδες πριν. Αυτό είχε ως επακόλουθο τη υδρόλυση σημαντικού ποσοστού του προφαρμάκου colistimethate sodium στην δραστική ουσία colistin A. Υπολογίζεται ότι 60% του colistimethate sodium μετατρέπεται σε κολιστίνη εντός 48 ωρών σε θερμοκρασία 37,2°C (235). Η κολιστίνη γενικά θεωρείται πολύ πιο τοξική από το colistimethate sodium και αυτό ισχύει και για τους πνεύμονες (277). Η ανεπιθύμητη αυτή ενέργεια οδήγησε σε σχετική προειδοποίηση από το FDA για τους επαγγελματίες υγείας.

Οι συνθήκες που χαρακτηρίζουν την εξωνοσοκομειακή χορήγηση κολιστίνης είναι διαφορετικές από τη χορήγηση της σε νοσηλευόμενους ασθενείς. Στη δεύτερη περίπτωση, το διάλυμα προς χορήγηση παρασκευάζεται συνήθως αμέσως πριν τη δόση (όπως γινόταν και στη δική μας μελέτη), με αποτέλεσμα να αποφεύγεται ο κίνδυνος τοξικότητας που περιγράφηκε παραπάνω.

#### **8.9.7. Κρυστάλλωση στο κύκλωμα του αναπνευστήρα**

Έχει περιγραφεί από μια ομάδα στην Ιορδανία ότι η χορήγηση κολιστίνης με νεφελοποίηση σε ασθενείς που βρίσκονται υπό μηχανικό αερισμό προκάλεσε την εναπόθεση κρυστάλλων του φαρμάκου σε διάφορα σημεία του κυκλώματος του αναπνευστήρα (278). Αυτό μπορεί να έχει ως συνέπεια τη δυσλειτουργία ορισμένων τμημάτων, κυρίως του αισθητήρα ροής. Απόφραξη του κυκλώματος λόγω κρυστάλλων στην εκπνευστική μεμβράνη του κυκλώματος έχει επίσης αναφερθεί. Σε τέτοιες περιπτώσεις ενεργοποιείται ο συναγερμός του αναπνευστήρα, και πρέπει να γίνει άμεσα αλλαγή του τμήματος που έχει αποφραχθεί.

Δεν είναι γνωστό αν το παραπάνω πρόβλημα αφορά μόνο τον συγκεκριμένο τύπο αναπνευστήρα που χρησιμοποιήθηκε ή αν σχετίζεται με συγκεκριμένες πρακτικές που ακολουθούνταν για τη χορήγηση της εισπνεόμενης κολιστίνης στη συγκεκριμένη μελέτη. Για παράδειγμα, το διάλυμα του Colistimethate sodium προς νεφελοποίηση αποθηκευόταν στο ψυγείο μέχρι 24 ώρες μετά την ανασύσταση, που είναι το μέγιστο προβλεπόμενο διάστημα (252). Στη δική μας μελέτη, η ανασύσταση γινόταν αμέσως πριν τη χορήγηση, ώστε να αποφευχθεί η υδρόλυση του Colistimethate sodium σε δραστική κολιστίνη (252). Η τοποθέτηση ενός «φίλτρου» στο εκπνευστικό σκέλος του αναπνευστήρα μπορεί να προστατεύσει τον αισθητήρα από δυσλειτουργία (261). Όμως απόφραξη του «φίλτρου» αυτού με δυσκολία αερισμού των ασθενών μπορεί επίσης να παρατηρηθεί (210). Η δημιουργία κρυστάλλων κολιστίνης κατά τη νεφελοποίηση μπορεί να έχει ιδιαίτερη σημασία για τους νεφελοποιητές παλλόμενης πλάκας ή πλέγματος, καθώς η πλάκα ή το πλέγμα έχουν πολύ μικρές οπές.

Είναι εύλογο να υποθέσει κανείς ότι η κρυστάλλωση στο κύκλωμα του αναπνευστήρα μπορεί να είναι πιο πιθανή όσο μεγαλύτερη είναι η ποσότητα του διαλύματος προς νεφελοποίηση που χορηγείται. Για παράδειγμα, σε μελέτη στην οποία χορηγήθηκε υψηλή δόση αμικασίνης ή κεφταζιδίμης με νεφελοποίηση, η διάλυση έγινε σε 10 και 15 ml αποστειρωμένου ύδατος αντίστοιχα (210). Μάλιστα η χορήγηση έγινε με νεφελοποιητή παλλόμενη πλάκας που καταλείπει ελάχιστο υπολειπόμενο όγκο. Στη μελέτη αυτή, υπήρχαν τρία επεισόδια απόφραξης του κυκλώματος του αναπνευστήρα σε σύνολο 40 ασθενών. Αντιθέτως, στη δική μας μελέτη το colistimethate sodium προς νεφελοποίηση διαλύθηκε σε 4 ml φυσιολογικού χλωριονατρίου ορού και δεν παρατηρήθηκαν περιπτώσεις απόφραξης του κυκλώματος του αναπνευστήρα που να είχαν κλινική σημασία.

### **8.9.8. Βρογχόσπασμος**

#### **8.9.8.1. Χρήση β2-διεγερτών**

Η εμφάνιση βρογχόσπασμου είναι κοινή ανεπιθύμητη ενέργεια για τα περισσότερα από τα εισπνεόμενα αντιβιοτικά (18). Αυτό μπορεί να αποδοθεί στο γεγονός ότι τα περισσότερα από τα εισπνεόμενα αντιβιοτικά δεν έχουν αναπτυχθεί για χορήγηση με νεφελοποίηση, αλλά για ενδοφλέβια χορήγηση. Έτσι, οι φυσικοχημικές ιδιότητες τους (όπως το pH, η τονικότητα, η επιφανειακή τάση, η ωσμωτικότητα, η γλοιότητα και το μέγεθος) μπορεί να είναι τέτοιες που να ασκούν ερεθιστική δράση στο βρογχικό και αναπνευστικό επιθήλιο (252). Οι επιθυμητές ιδιότητες ενός διαλύματος προς νεφελοποίηση είναι: ωσμωτικότητα 150–1200 mOsm/kg, συγκέντρωση νατρίου 77–154 mEq/L και pH 2.6–10 (193,252). Επιπλέον, το διάλυμα είναι επιθυμητό να περιέχει αρκετή ποσότητα (30 mEq) ενός ανιόντος που εύκολα διαπερνά τις κυτταρικές μεμβράνες, όπως το χλώριο, γιατί διαφορετικά μπορεί να προκληθεί βήχας (207,279).

Τουλάχιστον μια σοβαρή περίπτωση βρογχοσπασμού έπειτα από τη χορήγηση Colistimethate sodium με νεφελοποίηση έχει περιγραφεί (280). Πρόκειται για έναν ασθενή με βρογχεκτασίες, που χρειάστηκε υποστήριξη στην μονάδα εντατικής θεραπείας με διασωλήνωση τραχείας και μηχανικό αερισμό. Με την εφαρμογή όμως ενός πρωτοκόλλου απευαισθητοποίησης, η θεραπεία με νεφελοποιημένη κολιστίνη έγινε καλά ανεκτή.

Για την αποφυγή τυχόν βρογχοσπασμού κατά τη θεραπεία με εισπνεόμενη κολιστίνη, συστήνεται η χορήγηση βραχείας διάρκειας δράσης β<sub>2</sub>-διεγερτών προ της χορήγησης. Σε 30 ασθενείς με κυστική ίνωση, χορηγήθηκαν 2 εισπνοές αλβουτερόλης (σαλβουταμόλης) προ της χορήγησης μιας εφάπαξ δόσης 2 MIU νεφελοποιημένης κολιστίνης (190). Αυτό είχε ως αποτέλεσμα να μην παρατηρηθεί καμία μεταβολή στον βίαιο εκπνεόμενο όγκο σε ένα δευτερόλεπτο (FEV<sub>1</sub>) 5 και 20 λεπτά μετά τη χορήγηση της κολιστίνης. Για την αποφυγή της αναπνευστικής τοξικότητας της εισπνεόμενης κολιστίνης είναι ιδιαίτερα σημαντική η παρασκευή του διαλύματος Colistimethate sodium προς νεφελοποίηση αμέσως πριν τη

χορήγηση, ώστε να προλαμβάνεται η υδρόλυση σημαντικού ποσοστού του σε δραστική κολιστίνη (193,252). Η τελευταία μπορεί να είναι αρκετά τοξική.

#### **8.9.9. Σπάνιες αντιδράσεις**

Αν και την τελευταία δεκαετία, η εμπειρία παγκοσμίως από τη χορήγηση εισπνεόμενης κολιστίνης για πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα είναι ιδιαίτερα μεγάλη και δεν υπάρχει προβληματισμός στη βιβλιογραφία αναφορικά με την τοξικότητα της, σπάνιες αντιδράσεις δεν μπορεί να αποκλειστούν. Σε μια περίπτωση, παρατηρήθηκε οξέως πνευμονίτιδα εξ υπερευαισθησίας με ηωσινοφιλία και αρχόμενη πνευμονική ίνωση (281).

#### **8.9.10. Υποξαιμία**

Σε ορισμένους βαρέως πάσχοντες ασθενείς, το άνοιγμα του κυκλώματος του αναπνευστήρα για τις κατάλληλες συνδέσεις και ενέργειες (όπως αναρρόφηση τραχειοβρογχικών εκκρίσεων) προ της χορήγησης αντιβιοτικών με νεφελοποίηση μπορεί να οδηγήσει σε επηρεασμό της οξυγόνωσης, λόγω μείωσης της στρατολόγησης των κυψελίδων (δηλαδή σύμπτωσης κάποιων από αυτές επειδή χάνεται προσωρινά η θετική τελοεισπνευστική πίεση) (210,233). Επιπλέον, σε κάποιους ασθενείς η εφαρμογή των προβλεπόμενων ρυθμίσεων του αναπνευστήρα κατά τη χορήγηση των εισπνεόμενων αντιβιοτικών, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα επιβάρυνση της αναπνευστικής λειτουργίας, όπως για παράδειγμα ασθενείς με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (που χρειάζονται χαμηλό αναπνεόμενο όγκο). Σε τέτοιες περιπτώσεις, ο αναπνεόμενος όγκος μπορεί να μειωθεί στα 6 ml/kg, ώστε να προστατευθεί ο πνεύμονας από τυχόν βλάβη, με πιθανό όμως επηρεασμό της απόδοσης της νεφελοποίησης των αντιβιοτικών (29). Επιπλέον, σε ασθενείς με αποφρακτικά σύνδρομα (που χρειάζονται περισσότερο χρόνο για την εκπνοή) η εφαρμογή των προτεινόμενων ρυθμίσεων μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της ενδογενούς θετικής τελοεισπνευστικής πίεσης (258).

#### **8.9.11. Εναλλακτικοί τρόποι χορήγησης**

Η χορήγηση κολιστίνης στη μελέτη μας έγινε με τη χρήση προωθητικού νεφελοποιητή. Η χρήση νεφελοποιητών αυτού του τύπου έχει συσχετισθεί σε κάποιες παλαιότερες μελέτες με αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης πνευμονίας του αναπνευστήρα (282). Αντιθέτως, η χρήση συσκευών εισπνοών μετρημένων δόσεων (metered-dose inhalers) θεωρείται ότι μπορεί να προστατεύσει από την εμφάνιση πνευμονίας του αναπνευστήρα (283). Οι συσκευές αυτές προσαρτώνται στο κύκλωμα όταν γίνεται η χορήγηση των σχετικών φαρμάκων κι έτσι είναι δύσκολο να αποικιστούν με μικροοργανισμούς. Οι νεότερες όμως συσκευές χωρίς τη χρήση χλωροφθορανθράκων έχουν αναλογικά μεγαλύτερο κόστος (254). Επιπλέον, οι συσκευές εισπνοών μετρημένων δόσεων δεν είναι εύκολο να μεταφέρουν μεγάλες ποσότητες φαρμάκου όπως απαιτείται στα περισσότερα αντιβιοτικά. Αντιθέτως, είναι πιο κατάλληλες για τη χορήγηση βρογχοδιασταλτικών και κορτικοειδών (249).

Το μόνο αντιμικροβιακό που χορηγείται με συσκευή μετρημένων δόσεων είναι η Ζαναμβίρη για τη γρίπη (252). Η χρήση νεφελοποιητών παλλόμενου πλέγματος μπορεί να ξεπεράσει κάποια από τα προβλήματα των προωθητικών νεφελοποιητών και των συσκευών εισπνοών μετρημένων δόσεων (209). Η ακριβής όμως επίδραση τους στον κίνδυνο ανάπτυξης πνευμονίας του αναπνευστήρα δεν έχει διευκρινισθεί. Μια πρόσφατη μελέτη ενός κέντρου δείχνει ότι η μετάβαση από μια πρακτική χορήγησης των εισπνεόμενων φαρμάκων σε διασωληνωμένους ασθενείς με συσκευή εισπνοών μετρούμενων σε νεφελοποιητή παλλόμενου πλέγματος δεν συσχετίστηκε με τον κίνδυνο ανάπτυξης πνευμονίας (284).

## **8.10. Κίνδυνοι από κατάχρηση κολιστίνης**

Η νοσοκομειακή κατανάλωση κολιστίνης στη χώρα μας είναι μακράν η υψηλότερη στην Ευρώπη. Σύμφωνα μάλιστα με τα πρόσφατα δεδομένα του ευρωπαϊκού δικτύου για την κατανάλωση αντιβιοτικών (ESAC-Net), η κατανάλωση κολιστίνης στα ελληνικά νοσοκομεία έτεινε αυξητικά μεταξύ 2011 και 2014, από 0.078 σε 0.095 καθορισμένες ημερήσιες δόσεις (defined daily doses) ανά 1.000 ασθενείς ανά ημέρα (285). Η κατανάλωση κολιστίνης κατά το έτος 2014 στην Ελλάδα ήταν 3,8 περισσότερη από την Ιταλία, που ήταν η χώρα με την αμέσως μεγαλύτερη κατανάλωση στην Ευρώπη.

### **8.10.1. Ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών**

Η έκθεση στην κολιστίνη των Gram-αρνητικών βακτηρίων που ενδημούν στις ελληνικές μονάδες εντατικής θεραπείας, ενέχει τον κίνδυνο της προαγωγής της ανάπτυξης αντοχής στο αντιβιοτικό αυτό, που χρησιμοποιείται ως θεραπευτική λύση έσχατης επιλογής. Πέραν από την έκθεση των βακτηριακών στελεχών που προκαλούν λοίμωξη ή αποικίζουν τους ασθενείς που λαμβάνουν εισπνεόμενη κολιστίνη, σημασία για την ανάπτυξη αντοχής μπορεί να έχει και η διαφυγή της στο νοσοκομειακό περιβάλλον, όπως περιγράφεται παραπάνω. Η ανάπτυξη ανθεκτικών στην κολιστίνη στελεχών Gram-αρνητικών βακτηρίων με προϋπάρχουσα αντοχή στις καρβαπενέμες έχει παρατηρηθεί τόσο στην Ελλάδα όσο και διεθνώς (286). Το πρόβλημα αυτό φαίνεται ότι είναι εντονότερο στην *K. pneumoniae*, και κατά δεύτερο λόγο στο *A. baumannii* και την *P. aeruginosa*. Σύμφωνα με δεδομένα από το εθνικό σχέδιο δράσης έναντι των πολυανθεκτικών νοσοκομειακών βακτηρίων «Προκρούστης», 23% εκ των 2661 ανθεκτικών στις καρβαπενέμες στελεχών *K. pneumoniae* που απομονώθηκαν από ασθενείς στα συμμετέχοντα νοσοκομεία μεταξύ Ιανουαρίου 2011 και Ιουνίου 2012 ήταν ανθεκτικά στην κολιστίνη. Τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 4,0% για το *A. baumannii* και 6,3% για τη *P. aeruginosa* (52).

Σε μία πρόσφατη ιταλική μελέτη μάλιστα, ο επιπολασμός της αντοχής στην κολιστίνη μεταξύ 178 στελεχών *K. pneumoniae* που παρήγαγαν καρβαπενεμάση ήταν 43% (272). Τα στελέχη αυτά ήταν αντιπροσωπευτικά 21 νοσοκομείων της

ιταλικής επικράτειας και είχαν απομονωθεί μεταξύ Νοεμβρίου 2013 και Απριλίου 2014. Κλωνική διασπορά ανθεκτικής στην κολιστίνη *K. pneumoniae* που παράγει KPC καρβαπενεμάση και πρόκληση νοσοκομειακών επιδημιών έχει παρατηρηθεί (287).

#### **8.10.1.1. Μηχανισμοί αντοχής στην κολιστίνη**

Η αντοχή στην κολιστίνη οφείλεται κυρίως σε μεταλλάξεις σε διάφορα γονίδια που οδηγούν σε τροποποίηση του λιποπολυσακχαριδίου (ή ειδικότερα του λιπιδίου A του λιποπολυσακχαριδίου) της εξωτερικής μεμβράνης των αρνητικών κατά Gram βακτηρίων (286). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αδυναμία σύνδεσης της κολιστίνης στο σημείο δράσης της. Η έκφραση του λιποπολυσακχαριδίου ελέγχεται κυρίως από τα ρυθμιστικά συστήματα (two-component regulatory systems) PmrA/PmrB και PhoP/PhoQ. Αυτό γίνεται διαμέσου και του operon *pmrHFJKLM* (γνωστό και ως *arnBCADTEFpmrE*) στα Gram-αρνητικά βακτήρια, καθώς και του συστήματος IpxA/IpxC/IpxD στο *A. baumannii* (288). Η δομική τροποποίηση του λιπιδίου A, η ολική απώλεια του ή η αλλαγή του φορτίου του (ώστε να γίνει λιγότερο ανιονικό), επηρεάζει τη δέσμευση της κολιστίνης στο σημείο δράσης της. Πιο συγκεκριμένα, το κυριότερο γονίδιο που έχει συσχετισθεί με αντοχή στην κολιστίνη είναι το *mgrB*. Το γονίδιο αυτό έχει αρνητική παλίνδρομη δράση (negative feedback) στο σύστημα PhoP/PhoQ (289,290). Έτσι, μεταλλαγές στο *mgrB* οδηγούν τελικά σε υπερέκφραση του συστήματος Pmr που τροποποιεί το λιποπολυσακχαρίδιο. Οι τροποποιήσεις του *mgrB* του συχνά οφείλεται σε αδρανοποίηση του γονιδίου μέσω μετακίνησης αλληλουχιών εισδοχής (insertion sequences) στο γονίδιο ή τον εκκινητή του (291). Τα μεταθετά στοιχεία ενίοτε μπορεί να μεταφέρουν και γονίδια που εκφράζουν αντοχή σε άλλα αντιβιοτικά, όπως καρβαπενεμάσες ή ευρέως φάσματος β-λακταμάσες (292). Κατά τον τρόπο αυτό, επάγεται συνδυαστική αντοχή στις πολυμυξίνες και τις β-λακτάμες. Επίσης, αντοχή έχει συσχετισθεί και με μεταλλαγές στα γονίδια *phoQ* και *pmrB* (290,293–295). Επιπλέον, η αυξημένη έκφραση του πολυσακχαριδίου της κάψας των Gram-αρνητικών βακτηρίων έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με αντοχή στις πολυμυξίνες, πιθανώς εμποδίζοντας την αλληλεπίδραση του αντιβιοτικού με τους στόχους του στη εξωτερική μεμβράνη του βακτηρίου (296).

Τον Νοέμβριο του 2015 ανακοινώθηκε για πρώτη φορά η ανεύρεση αντοχής στην κολιστίνη που μεταφέρεται με ένα συζευκτικό πλασμίδιο (67). Η αντοχή αυτή οφείλεται στο γονίδιο MCR-1, που κωδικοποιεί μία φωσφοαιθανολαμινική τρανσφεράση, η δράση της οποίας είναι η προσθήκη φωσφοαιθανολαμίνης στο λιπίδιο A του λιποπολυσακχαριδίου. Το γονίδιο αυτό ανιχνεύτηκε για πρώτη φορά σε στελέχη εντεροβακτηριακών (*E. coli* και *K. pneumoniae*) που απομονώθηκαν από ζώα εκτροφής στην Κίνα. Η ανάδυση αυτού του μηχανισμού αντοχής είναι αποτέλεσμα της χρήσης πολυμυξινών στην κτηνοτροφία. Όπως έδειξε η σχετική μελέτη, το γονίδιο MCR-1 μπορεί να ανιχνευθεί και στο ωμό κρέας και μέσω της

κατανάλωσης τροφής να εξαπλωθεί στους ανθρώπους. Από 1.322 στελέχη *E. coli* που απομονώθηκαν από νοσηλευόμενους ασθενείς με λοίμωξη, 1% έφεραν αυτό το γονίδιο.

Στους επόμενους τρεις μήνες από τη δημοσίευση της παραπάνω μελέτης, πλήθυναν παγκοσμίως οι αναφορές στη βιβλιογραφία για ανίχνευση του γονιδίου MCR-1 σε στελέχη βακτηρίων από ζώα εκτροφής, από το περιβάλλον, από κρέας και λαχανικά και από αποικισμένους ασθενείς ή ασθενείς με λοίμωξη (297). Οι πρώτες περιπτώσεις που το γονίδιο αυτό μπορούσε να εντοπισθεί εκ των υστέρων στην Κίνα χρονολογούνται στη δεκαετία του 1980, σε στελέχη *E. coli* (298). Μέχρι της συγγραφής του παρόντος κειμένου, η ύπαρξη του εν λόγω γονιδίου δεν έχει τεκμηριωθεί στην Ελλάδα. Λόγω όμως της δυνατότητας μεταφοράς του στους ανθρώπους μέσω των τροφών και της παγκοσμιοποίησης της τροφικής αλυσίδας, αυτό το ενδεχόμενο δεν είναι διόλου απίθανο. Ακόμη μένει να ξετυλιχτεί πλήρως η ιστορία της επιδημιολογίας της διασποράς του συγκεκριμένου γονιδίου αντοχής.

#### **8.10.1.2. Πανανθεκτικά βακτήρια**

Δυστυχώς, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω ορισμένα στελέχη ανθεκτικών στις καρβαπενέμες Gram-αρνητικών βακτηρίων μπορεί να εμφανίσουν αντοχή σε όλες τις κατηγορίες αντιβιοτικών (299). Ιδιαίτερα ανησυχητικό φαινόμενο είναι η δυνητική επιδημική διασπορά τέτοιων στελεχών. Μια πρόσφατη μελέτη από την Κρήτη, αναφέρει ότι, κατά το έτος 2014, 26% των στελεχών *K. pneumoniae* που ανήκουν στον κλώνο ST258 και παράγουν την KPC-2 καρβαπενεμάση δεν ήταν ευαίσθητα σε καμιά από τις κατηγορίες των αντιβιοτικών (290). Τα στελέχη αυτά είχαν στενή γενετική συσχέτιση σύμφωνα με την μέθοδο multilocus sequence typing (MLST).

#### **8.10.2. Μικρόβια με ενδογενή αντοχή**

Ορισμένα αρνητικά κατά Gram βακτήρια, εμφανίζουν ενδογενή αντοχή στην κολιστίνη. Τέτοια βακτήρια είναι αυτά που ανήκουν στα γένη *Proteus*, *Providencia*, *Morganella* και *Serratia* και *Burkholderia*. Λόγω της πίεσης επιλογής από την αυξημένη χρήση κολιστίνης, η συχνότητα των λοιμώξεων από μερικά από τα παραπάνω βακτήρια έχει αυξηθεί στα ελληνικά νοσοκομεία.

Σε μία μελέτη της ερευνητικής μας ομάδας προσπαθήσαμε να τεκμηριώσουμε τη διαχρονική συσχέτιση μεταξύ ενδονοσοκομειακής κατανάλωσης κολιστίνης και απομόνωσης Gram-αρνητικών βακτηρίων με ενδογενή αντοχή στην κολιστίνη (300). Πραγματοποιήσαμε μια αναδρομική μελέτη στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου, κατά τα έτη 2006 ως 2010. Με βάση τα δεδομένα του μικροβιολογικού εργαστηρίου, 466 ασθενείς είχαν τουλάχιστον απομόνωση ενός από τα ενδογενώς ανθεκτικά στην κολιστίνη Gram-αρνητικά βακτήρια. Κατά σειρά συχνότητας, τα βακτήρια αυτά ήταν *Proteus* spp. (72%), *Serratia* spp. (16.6%), *Morganella morganii* (8.4%) και *Providencia* spp. (3%). Τα βιολογικά υλικά από τα

οποία απομονώθηκαν ήταν κυρίως ούρα (44.8%), πύο (20.4%) και δείγματα από το κατώτερο αναπνευστικό (12.8%). Παρατηρήθηκε αύξηση του ποσοστού απομόνωσης των παραπάνω βακτηρίων (ως ποσοστό επί του συνόλου των Gram-αρνητικών βακτηρίων που απομονώθηκαν), από 5.8% σε 7.4%, μεταξύ του πρώτου και του δεύτερου μισού της μελέτης ( $p < 0.001$ ). Αν και η κατανάλωση κολιστίνης σε όλο το νοσοκομείο δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο περιόδων, ήταν μεγαλύτερη στο δεύτερο μισό της μελέτης στην μονάδα εντατικής θεραπείας ( $p = 0.013$ ). Η κατανάλωση κολιστίνης συσχετίστηκε σημαντικά με την απομόνωση νοσοκομειακών Gram-αρνητικών βακτηρίων με ενδογενή αντοχή στο αντιβιοτικό αυτό ( $p = 0.037$ ) σε όλο το νοσοκομείο. Όταν η σχέση αυτή αναλύθηκε ειδικά για την μονάδα εντατικής θεραπείας, ήταν οριακά μη στατιστικώς σημαντική ( $p = 0.057$ ) (300).

Τα συμπεράσματα της παραπάνω μελέτης μας επιβεβαιώνονται και από τα σχετικά δεδομένα του Ελληνικού Συστήματος Καταγραφής της Μικροβιακής Αντοχής (), που δείχνουν αύξηση στη συχνότητα βακτηριακών από *Proteus mirabilis* στα νοσοκομεία της χώρας. Με εξαίρεση μάλιστα τη *Serratia*, τα υπόλοιπα τρία γένη είναι ανθεκτικά και στην τιγκεκυκλίνη γεγονός που επιτείνει το πρόβλημα. Αύξηση της συχνότητας εμφάνισης λοιμώξεων από ενδογενώς ανθεκτικά στην κολιστίνη Gram-αρνητικά βακτήρια, συνέπεια της χρήσης του φαρμάκου, έχει παρατηρηθεί και σε άλλες χώρες, όπως το Ισραήλ (102).

Ιδιαίτερα ανησυχητικό είναι το γεγονός ότι τα ενδογενώς ανθεκτικά στην κολιστίνη βακτήρια, μπορούν να φέρουν και καρβαπενεμάσες, με αποτέλεσμα να προκύψουν στελέχη με εκτεταμένη αντοχή. Νοσοκομειακές επιδημίες από στελέχη *P. mirabilis* που παράγουν VIM-1 μέταλλο-β-λακταμάση έχουν σημειωθεί από το 2004 (301). Έχει μάλιστα παρατηρηθεί και διασπορά τέτοιων στελεχών στην κοινότητα (302). Η μεταφορά τέτοιων γονιδίων αντοχής μπορεί να γίνει με πλασμίδια, όπως έχει ήδη σημειωθεί, γεγονός που αυξάνει τη δυνατότητα επιδημικής διασποράς (303,304).

Τα τελευταία χρόνια, ορισμένα στελέχη *P. stuartii* που κυκλοφορούν σε νοσοκομεία των Αθηνών, έχουν αποκτήσει ένα πλασμίδιο που κωδικοποιεί τη VIM-1 καρβαπενεμάση καθώς και άλλα γονίδια αντοχής (305). Τέτοια στελέχη μπορεί να είναι πανανθεκτικά και να προκαλούν νοσοκομειακές επιδημίες που είναι δύσκολο να ελεγχθούν (306).

## **8.11. Χορήγηση μόνο εισπνεόμενης κολιστίνης**

### **8.11.1. Τραχειοβρογχίτιδα σχετιζόμενη με αναπνευστήρα**

Ενδιαφέρον υπάρχει για τη χορήγηση εισπνεόμενης κολιστίνης για τη θεραπεία της τραχειοβρογχίτιδας που σχετίζεται με αναπνευστήρα. Έχουμε περιγράψει δύο περιπτώσεις παιδιών με τραχειοβρογχίτιδα που σχετίζεται με αναπνευστήρα από πολυανθεκτικά *A. baumannii* και *P. aeruginosa* που



αντιμετωπίστηκαν με νεφελοποιημένη κολιστίνη ως μονοθεραπεία (307). Η αγωγή αυτή χορηγήθηκε για 25 και 32 ημέρες αντίστοιχα, χωρίς να σημειωθούν ιδιαίτερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Η αγωγή αυτή οδήγησε σε σταδιακή μείωση του βακτηριακού φορτίου στις καλλιέργειες των βρογχικών εκκρίσεων και τελικά σε αποστείρωση τους.

Μια νεότερη μελέτη από μια ελληνική μονάδα εντατικής θεραπείας συμπεριέλαβε 20 ενήλικες ασθενείς με τραχειοβρογχίτιδα συνδεδεμένη με αναπνευστήρα από *A. baumannii*, *P. aeruginosa* και *K. pneumoniae*. Οι ασθενείς αυτοί έλαβαν μονοθεραπεία με εισπνεόμενη κολιστίνη 1 MIU τρεις ημερησίως για 7 ημέρες μέσω ενός νεφελοποιητή με παλλόμενο πλέγμα (191). Κλινική ίαση επιτεύχθηκε στο 80% των ασθενών, ενώ μικροβιολογική εκρίζωση επιτεύχθηκε στο 40% των ασθενών.

## **8.12. Εισαγωγή νεότερων αντιβιοτικών στη θεραπευτική**

### **8.12.1. Τιγκεκυκλίνη**

Κατά τη διάρκεια της μελέτης μας, η τιγκεκυκλίνη, ένα νεότερο αντιβιοτικό με δραστηριότητα έναντι των πολυανθεκτικών *K. pneumoniae* και *A. baumannii*, δεν είχε εισαχθεί στην θεραπευτική στη χώρα μας. Αυτό μας επέτρεψε να μελετήσουμε στελέχη που κατά το πλείστον ήταν ευαίσθητα μόνο στην κολιστίνη, ώστε να διερευνήσουμε αν η προσθήκη της εισπνεόμενης στην ενδοφλέβια κολιστίνη βελτιώνει την έκβαση των ασθενών με πνευμονία του αναπνευστήρα. Νεότερες μελέτες έχουν δείξει ότι ο συνδυασμός δυο δραστικών αντιβιοτικών υπερτερεί της μονοθεραπείας σε βακτηριαμία από *K. pneumoniae* που παράγει καρβαπενεμάση (120). Ένας συχνά χρησιμοποιούμενος τέτοιος συνδυασμός είναι αυτός της κολιστίνης με την τιγκεκυκλίνη. Το αν η χρήση επικουρικής εισπνεόμενης κολιστίνης βελτιώνει την έκβαση των ασθενών με πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα που λαμβάνουν κολιστίνη μαζί με τιγκεκυκλίνη ή κάποιο άλλο δραστικό αντιβιοτικό παραμένει ένα ερώτημα προς διερεύνηση. Πάντως, σε περιπτώσεις πνευμονίας από πολυανθεκτικά *A. baumannii* ή *P. aeruginosa* δεν έχει φανεί ότι ο συνδυασμός της ενδοφλέβιας κολιστίνης με άλλο δραστικό αντιβιοτικό είναι ωφέλιμος (170). Επιπλέον, λόγω της διαρκώς αυξανόμενης αντοχής, τα ανθεκτικά στις καρβαπενέμες στελέχη των ελληνικών μονάδων εντατικής θεραπείας που παραμένουν δραστικά σε τουλάχιστον δύο αντιβιοτικά μειώνονται, με αποτέλεσμα τον περιορισμό των δυνατοτήτων για επιλογή δραστικής συνδυαστικής θεραπείας.

## **8.13. Περιορισμοί της μελέτης**

Η μελέτη μας έχει ορισμένους περιορισμούς. Καταρχήν έχει τους εγγενείς μεθοδολογικούς περιορισμούς των συγκριτικών μελετών παρατήρησης, από τους οποίους ο σημαντικότερος είναι ότι η επιλογή της θεραπείας δεν έγινε με τυχαίο τρόπο αλλά με βάση τα κλινικά κριτήρια των θεραπόντων ιατρών. Οι δύο ομάδες θεραπείας μπορεί λοιπόν να έχουν ορισμένες διαφορές που να επηρεάζουν την

έκβαση. Η στατιστική πολυπαραγοντική ανάλυση μπορεί να μην εξουδετέρωσε πλήρως την τυχόν επίδραση τέτοιων συγχυτικών παραγόντων. Τα δεδομένα επίσης συλλέχθηκαν αναδρομικά και για τον λόγο αυτό η ποιότητα τους μπορεί να μην ήταν άριστη.

Η μελέτη μας είναι μία από τις μεγαλύτερες σχετικές μελέτες στη σχετική βιβλιογραφία. Παραταύτα, για επαρκή στατιστική ισχύ ώστε να υπάρχει ικανή πιθανότητα για να φανούν διαφορές μεταξύ των δύο συγκρινόμενων ομάδων θεραπείας όσον αφορά τη θνητότητα, μπορεί να χρειαζόταν μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος. Για τον λόγο αυτό, ορίσαμε τη θνητότητα ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης, ενώ ως πρωτεύον σημείο ορίσαμε την κλινική έκβαση της πνευμονίας για την οποία είναι πιο πιθανό να φανούν διαφορές όταν πραγματικά υπάρχουν.

Η χορήγηση της εισπνεόμενης κολιστίνης στη μελέτη μας δεν έγινε με τα ακριβή πρωτόκολλα που προτείνονται με βάση τη σύγχρονη γνώση και την εμπειρία που έχει αποκτηθεί από κλινικές μελέτες όπως η δική μας κι από σχετικά πειραματικά δεδομένα. Επίσης, δεν χρησιμοποιήσαμε τους σύγχρονους νεφελοποιητές παλλόμενης μεμβράνης. Τα παραπάνω αποσκοπούν στη βελτιστοποίηση της χορήγησης της εισπνεόμενης κολιστίνης στην εστία της πνευμονικής λοίμωξης. Αυτό όμως δεν μειώνει την αξία της μελέτης μας, γιατί η βελτιστοποίηση του τρόπου χορήγησης της εισπνεόμενης κολιστίνης θα μπορούσε μόνο να αυξήσει την αποτελεσματικότητα αυτής της θεραπείας.

Η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών της μελέτης μας με πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα, είχαν λοίμωξη από *A. baumannii*. Για τον λόγο αυτό, τα αποτελέσματα της μελέτης μας μπορεί να είναι πιο εύκολο να γενικευτούν για την περίπτωση πνευμονίας από αυτό το παθογόνο, σε σχέση με τη *P. aeruginosa* και *K. pneumoniae*.

Τέλος, η ανάλυση μας έδειξε ότι η συνολική ημερήσια δόση της ενδοφλέβιας κολιστίνης σχετιζόταν ανεξάρτητα με την πιθανότητα επιβίωσης των ασθενών της μελέτης μας. Θα πρέπει να σημειώσουμε ότι δεν προσαρμόσαμε τη δόση ως προς τον βαθμό της νεφρικής δυσλειτουργίας. Από την άλλη μεριά όμως παράμετροι που σχετίζονται με τη νεφρική λειτουργία, όπως η τιμή της κρεατινίνης ορού, δεν σχετιζόνταν με την επιβίωση.

## 9. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η μελέτη μας έδειξε ότι η προσθήκη εισπνεόμενης κολιστίνης στη θεραπεία με ενδοφλέβια κολιστίνη για την πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά βακτήρια μπορεί να έχει κλινικά οφέλη, αυξάνοντας την πιθανότητα επιτυχούς αντιμετώπισης της λοίμωξης. Δεν φάνηκε όμως η επικουρική θεραπεία με εισπνεόμενη κολιστίνη να επηρεάζει την πρόγνωση των

ασθενών όσον αφορά τη θνητότητα από κάθε αιτία, καθότι η τελευταία μπορεί να εξαρτάται από διάφορους άλλους παράγοντες που έχουν σχέση με τα υποκείμενα νοσήματα των ασθενών. Η ποσοστιαία βελτίωση της θνητότητας με τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας μπορεί να είναι μικρή και να απαιτείται μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος για να καταδειχτεί.

Οι σχετικές μελέτες από τη μέχρι τώρα βιβλιογραφία υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα των εισπνεόμενων αντιβιοτικών και ειδικότερα της κολιστίνης για την πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα. Στις περισσότερες από αυτές φαίνεται τουλάχιστον ότι τα εισπνεόμενα αντιβιοτικά βοηθούν στη μικροβιολογική εκρίζωση των υπεύθυνων μικροοργανισμών. Δεν έχουν σχετιστεί με ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών, αλλά η μακροχρόνια επίδραση στη βακτηριακή οικολογία μιας μονάδας εντατικής θεραπείας από τη συστηματική χορήγηση εισπνεόμενης κολιστίνης για την πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα δεν έχει μελετηθεί. Η ασφάλεια τις εισπνεόμενης κολιστίνης φαίνεται γενικά καλή. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή στο άνοιγμα και κλείσιμο του κυκλώματος του αναπνευστήρα, ώστε να μην γίνεται επιμόλυνση.

Η κολιστίνη παραμένει μια από τις λίγες θεραπείες τελευταίας εκλογής. Έχει όμως πολύπλοκη φαρμακοκινητική, η γνώση της οποίας είναι σημαντική για τη μεγιστοποίηση του οφέλους και της ασφάλειας της θεραπείας. Ακόμα και σήμερα όμως αρκετές πτυχές των φαρμακοκινητικών της ιδιοτήτων στους πνεύμονες, είτε ως εισπνεόμενη είτε ως ενδοφλέβια, δεν έχουν διασαφηνιστεί. Φαίνεται ότι τα επίπεδα που επιτυγχάνονται με την ενδοφλέβια κολιστίνη στους πνεύμονες είναι χαμηλά, ενώ η χορήγηση υψηλών δόσεων σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο νεφροτοξικότητας. Λόγω του ότι η κολιστίνη χορηγείται ως προφάρμακο (colistimethate sodium) καθυστερεί η επίτευξη θεραπευτικών επιπέδων στον ορό του αίματος και επακόλουθα καθυστερεί η επίτευξη συγκεντρώσεων σταθερής κατάστασης στους πνεύμονες. Η καθυστέρηση στην επίτευξη του μέγιστου θεραπευτικού αποτελέσματος με την ενδοφλέβια κολιστίνη μπορεί να έχει αρνητική επίπτωση όσον αφορά την έκβαση των ασθενών (87). Στους παράγοντες αυτούς μπορεί να αποδοθεί το επιπλέον κλινικό όφελος από την εισπνεόμενη κολιστίνη.

Ερωτηματικά παραμένουν σχετικά με τη διείσδυση των εισπνεόμενων αντιβιοτικών σε τμήματα των πνευμόνων με σοβαρή φλεγμονή. Αν και κάποιες μελέτες που χορήγησαν εισπνεόμενη κολιστίνη ως μονοθεραπεία σε ιδιαίτερα υψηλές δόσεις για την πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα είναι αρκετά υποσχόμενες, δεν μπορούμε να συστήσουμε μονοθεραπεία με εισπνεόμενη κολιστίνη, ιδίως σε σοβαρές περιπτώσεις.

Περαιτέρω μελέτες θα πρέπει να εξετάσουν την κατάλληλη δοσολογία και τον τρόπο χορήγησης της εισπνεόμενης κολιστίνης. Τα ευρήματα της μελέτης μας, που συνάδουν με τη σχετική βιβλιογραφία, δικαιολογούν τη διενέργεια

τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών για την τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της θεραπείας με επικουρική εισπνεόμενη κολιστίνη για την πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα.

## 10. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008 Jun;36(5):309–32.
2. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med*. 2014 Mar 27;370(13):1198–208.
3. Suetens C, Hopkins S, Kolman J, Högberg LD, European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals: 2011-2012. Luxembourg: Publications Office; 2013.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of healthcare-associated infections in Europe 2007 [Internet]. Stockholm: ECDC; 2012 [cited 2017 May 18]. Available from: <http://dx.publications.europa.eu/10.2900/18553>
5. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009 Dec 2;302(21):2323–9.
6. Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Vardakas KZ. Deaths attributable to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Emerg Infect Dis*. 2014 Jul;20(7):1170–5.
7. World Health Organization. Antimicrobial resistance. Fact sheet [Internet]. WHO. 2016 [cited 2017 May 18]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>
8. Doyle JS, Buising KL, Thursky KA, Worth LJ, Richards MJ. Epidemiology of infections acquired in intensive care units. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011 Apr;32(2):115–38.
9. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Feb 15;171(4):388–416.
10. Carratalà J, Mykietiuk A, Fernández-Sabé N, Suárez C, Dorca J, Verdaguer R, et al. Health care-associated pneumonia requiring hospital admission:

- epidemiology, antibiotic therapy, and clinical outcomes. *Arch Intern Med*. 2007 Jul 9;167(13):1393–9.
11. Klompas M. Complications of mechanical ventilation--the CDC's new surveillance paradigm. *N Engl J Med*. 2013 Apr 18;368(16):1472–5.
  12. Apostolopoulou E, Raftopoulos V, Filntisis G, Kithreotis P, Stefanidis E, Galanis P, et al. Surveillance of Device-Associated Infection Rates and Mortality in 3 Greek Intensive Care Units. *Am J Crit Care*. 2013 May 1;22(3):e12–20.
  13. Dima S, Kritsotakis EI, Roubelaki M, Metalidis S, Karabinis A, Maguina N, et al. Device-associated nosocomial infection rates in intensive care units in Greece. *Infect Control Hosp Epidemiol Off J Soc Hosp Epidemiol Am*. 2007 May;28(5):602–5.
  14. Dudeck MA, Horan TC, Peterson KD, Allen-Bridson K, Morrell G, Pollock DA, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) Report, data summary for 2010, device-associated module. *Am J Infect Control*. 2011 Dec;39(10):798–816.
  15. Garrouste-Orgeas M, Chevret S, Arlet G, Marie O, Rouveau M, Popoff N, et al. Oropharyngeal or gastric colonization and nosocomial pneumonia in adult intensive care unit patients. A prospective study based on genomic DNA analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Nov;156(5):1647–55.
  16. Safdar N, Crnich CJ, Maki DG. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. *Respir Care*. 2005 Jun;50(6):725-739; discussion 739-741.
  17. Smulders K, van der Hoeven H, Weers-Pothoff I, Vandenbroucke-Grauls C. A randomized clinical trial of intermittent subglottic secretion drainage in patients receiving mechanical ventilation. *Chest*. 2002 Mar;121(3):858–62.
  18. Rouby J-J, Bouhemad B, Monsel A, Brisson H, Arbelot C, Lu Q, et al. Aerosolized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: lessons from experimental studies. *Anesthesiology*. 2012 Dec;117(6):1364–80.
  19. Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, Marcantonio ER. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *JAMA*. 2009 May 27;301(20):2120–8.
  20. Martin-Loeches I, Pova P, Rodríguez A, Curcio D, Suarez D, Mira J-P, et al. Incidence and prognosis of ventilator-associated tracheobronchitis (TAVeM): a multicentre, prospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2015 Nov;3(11):859–68.
  21. Hess D, Burns E, Romagnoli D, Kacmarek RM. Weekly ventilator circuit changes. A strategy to reduce costs without affecting pneumonia rates. *Anesthesiology*. 1995 Apr;82(4):903–11.

22. Kollef MH, Shapiro SD, Fraser VJ, Silver P, Murphy DM, Trovillion E, et al. Mechanical ventilation with or without 7-day circuit changes. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med.* 1995 Aug 1;123(3):168–74.
23. Kelly M, Gillies D, Todd DA, Lockwood C. Heated humidification versus heat and moisture exchangers for ventilated adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Apr 14;(4):CD004711.
24. Gilmour IJ, Boyle MJ, Rozenberg A, Palahniuk RJ. The effect of heated wire circuits on humidification of inspired gases. *Anesth Analg.* 1994 Jul;79(1):160–4.
25. Siempos II, Vardakas KZ, Falagas ME. Closed tracheal suction systems for prevention of ventilator-associated pneumonia. *Br J Anaesth.* 2008 Mar;100(3):299–306.
26. Inglis TJ, Lim EW, Lee GS, Cheong KF, Ng KS. Endogenous source of bacteria in tracheal tube and proximal ventilator breathing system in intensive care patients. *Br J Anaesth.* 1998 Jan;80(1):41–5.
27. Gil-Perotin S, Ramirez P, Marti V, Sahuquillo JM, Gonzalez E, Calleja I, et al. Implications of endotracheal tube biofilm in ventilator-associated pneumonia response: a state of concept. *Crit Care.* 2012;16(3):R93.
28. Høiby N, Bjarnsholt T, Moser C, Bassi GL, Coenye T, Donelli G, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections 2014. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2015 May;21 Suppl 1:S1-25.
29. Patton JS, Byron PR. Inhaling medicines: delivering drugs to the body through the lungs. *Nat Rev Drug Discov.* 2007 Jan;6(1):67–74.
30. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R, et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest.* 2002 Dec;122(6):2115–21.
31. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med.* 1998 Sep 15;129(6):433–40.
32. Torres A, Ewig S, Lode H, Carlet J, For The European HAP working group. Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective. *Intensive Care Med.* 2008 Nov 7;35(1):9–29.
33. Fàbregas N, Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Ramirez J, de La Bellacasa JP, et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax.* 1999 Oct;54(10):867–73.

34. Micek ST, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2004 May;125(5):1791–9.
35. Chastre J, Fagon J-Y. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Apr 1;165(7):867–903.
36. Koulenti D, Lisboa T, Brun-Buisson C, Krueger W, Macor A, Sole-Violan J, et al. Spectrum of practice in the diagnosis of nosocomial pneumonia in patients requiring mechanical ventilation in European intensive care units. *Crit Care Med*. 2009 Aug;37(8):2360–8.
37. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, Suter PM. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic “blind” bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis*. 1991 May;143(5 Pt 1):1121–9.
38. Fagon JY, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-Aubas S, Stéphan F, et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2000 Apr 18;132(8):621–30.
39. Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med*. 2006 Dec 21;355(25):2619–30.
40. Centers for Disease Control and Prevention N. National Healthcare Safety Network manual (NHSN). Patient Safety Component Manual. Device-associated module: ventilator-associated event protocol [Internet]. Atlanta, GA: CDC; 2017 [cited 2017 Mar 18]. Available from: <http://www.dcha.org/wp-content/uploads/VAE-Reporting-Instructions-CDC-Document.pdf>
41. Baselski V, Klutts JS, Baselski V, Klutts JS. Quantitative cultures of bronchoscopically obtained specimens should be performed for optimal management of ventilator-associated pneumonia. *J Clin Microbiol*. 2013 Mar;51(3):740–4.
42. Souweine B, Veber B, Bedos JP, Gachot B, Dombret MC, Regnier B, et al. Diagnostic accuracy of protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in nosocomial pneumonia: impact of previous antimicrobial treatments. *Crit Care Med*. 1998 Feb;26(2):236–44.
43. Luna CM, Videla A, Mattera J, Vay C, Famiglietti A, Vujacich P, et al. Blood cultures have limited value in predicting severity of illness and as a diagnostic tool in ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1999 Oct;116(4):1075–84.
44. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care

- unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Aug;162(2 Pt 1):505–11.
45. Nseir S, Di Pompeo C, Pronnier P, Beague S, Onimus T, Saulnier F, et al. Nosocomial tracheobronchitis in mechanically ventilated patients: incidence, aetiology and outcome. *Eur Respir J Off J Eur Soc Clin Respir Physiol.* 2002 Dec;20(6):1483–9.
  46. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaux D, Dombret MC, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Feb;157(2):531–9.
  47. Martin-Loeches I, Deja M, Koulenti D, Dimopoulos G, Marsh B, Torres A, et al. Potentially resistant microorganisms in intubated patients with hospital-acquired pneumonia: the interaction of ecology, shock and risk factors. *Intensive Care Med.* 2013 Apr;39(4):672–81.
  48. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, et al. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated with Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009–2010. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013 Jan 1;34(1):1–14.
  49. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Pandrug resistance (PDR), extensive drug resistance (XDR), and multidrug resistance (MDR) among Gram-negative bacilli: need for international harmonization in terminology. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2008 Apr 1;46(7):1121–1122; author reply 1122.
  50. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis [Internet].* 2011 May 7 [cited 2011 Sep 28]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21793988>
  51. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Jan 1;20:1–55.
  52. Maltezou HC, Kontopidou F, Dedoukou X, Katerelos P, Gourgoulis G-M, Tsonou P, et al. Action Plan to combat infections due to carbapenem-resistant, Gram-negative pathogens in acute-care hospitals in Greece. *J Glob Antimicrob Resist.* 2014 Mar;2(1):11–6.
  53. Iredell J, Brown J, Tagg K. Antibiotic resistance in Enterobacteriaceae: mechanisms and clinical implications. *BMJ.* 2016 Feb 8;h6420.



54. Tsakris A, Pournaras S, Woodford N, Palepou M-FI, Babini GS, Douboyas J, et al. Outbreak of Infections Caused by *Pseudomonas aeruginosa* Producing VIM-1 Carbapenemase in Greece. *J Clin Microbiol*. 2000 Mar;38(3):1290–2.
55. Meletis G, Vavatsi N, Exindari M, Protonotariou E, Sianou E, Haitoglou C, et al. Accumulation of carbapenem resistance mechanisms in VIM-2-producing *Pseudomonas aeruginosa* under selective pressure. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2014 Feb;33(2):253–8.
56. Gogou V, Pournaras S, Giannouli M, Voulgari E, Piperaki E-T, Zarrilli R, et al. Evolution of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clonal lineages: a 10 year study in Greece (2000–09). *J Antimicrob Chemother*. 2011 Dec 1;66(12):2767–72.
57. Pournaras S, Markogiannakis A, Ikonomidis A, Kondyli L, Bethimouti K, Maniatis AN, et al. Outbreak of multiple clones of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates expressing OXA-58 carbapenemase in an intensive care unit. *J Antimicrob Chemother*. 2006 Mar;57(3):557–61.
58. Liakopoulos A, Miriagou V, Katsifas EA, Karagouni AD, Daikos GL, Tzouvelekis LS, et al. Identification of OXA-23-producing *Acinetobacter baumannii* in Greece, 2010 to 2011. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2012;17(11).
59. Giakkoupi P, Xanthaki A, Kanelopoulou M, Vlahaki A, Miriagou V, Kontou S, et al. VIM-1 Metallo- $\beta$ -Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Strains in Greek Hospitals. *J Clin Microbiol*. 2003 Aug;41(8):3893–6.
60. Giakkoupi P, Papagiannitsis CC, Miriagou V, Pappa O, Polemis M, Tryfinopoulou K, et al. An update of the evolving epidemic of blaKPC-2-carrying *Klebsiella pneumoniae* in Greece (2009-10). *J Antimicrob Chemother*. 2011 Jul;66(7):1510–3.
61. Giakkoupi P, Tryfinopoulou K, Kontopidou F, Tsonou P, Golegou T, Souki H, et al. Emergence of NDM-producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013 Dec;77(4):382–4.
62. Voulgari E, Zarkotou O, Ranellou K, Karageorgopoulos DE, Vrioni G, Mamali V, et al. Outbreak of OXA-48 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece involving an ST11 clone. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Sep 3;
63. Grundmann H, Glasner C, Albiger B, Aanensen DM, Tomlinson CT, Andrasević AT, et al. Occurrence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in the European survey of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE): a prospective, multinational study. *Lancet Infect Dis*. 2016 Nov 17;
64. World Health Organization, editor. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014. 232 p.

65. Cantón R, Akóva M, Carmeli Y, Giske CG, Glupczynski Y, Gniadkowski M, et al. Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2012 May;18(5):413–31.
66. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis*. 2010 Sep;10(9):597–602.
67. Liu Y-Y, Wang Y, Walsh TR, Yi L-X, Zhang R, Spencer J, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis*. 2016 Feb;16(2):161–8.
68. Kollef MH, Silver P, Murphy DM, Trovillion E. The effect of late-onset ventilator-associated pneumonia in determining patient mortality. *Chest*. 1995 Dec;108(6):1655–62.
69. Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, Keenan SP, Brun-Buisson C. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. The Canadian Critical Trials Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Apr;159(4 Pt 1):1249–56.
70. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RHH, Bergmans DCJJ, Camus C, Bauer TT, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis*. 2013 Aug;13(8):665–71.
71. Muscedere JG, Day A, Heyland DK. Mortality, attributable mortality, and clinical events as end points for clinical trials of ventilator-associated pneumonia and hospital-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2010 Aug 1;51 Suppl 1:S120-125.
72. Kollef MH, Hamilton CW, Ernst FR. Economic impact of ventilator-associated pneumonia in a large matched cohort. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012 Mar;33(3):250–6.
73. Falagas ME, Kouranos VD, Michalopoulos A, Rodopoulou SP, Athanasoulia AP, Karageorgopoulos DE. Inadequate statistical power of published comparative cohort studies on ventilator-associated pneumonia to detect mortality differences. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2010 Feb 15;50(4):468–72.
74. Infectious Diseases Society of America (IDSA), American College of Chest Physicians (ACCP), American Thoracic Society (ATS), Society of Critical Care Medicine (SCCM), Spellberg B, Talbot G. Recommended design features of future clinical trials of antibacterial agents for hospital-acquired bacterial

- pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2010 Aug 1;51 Suppl 1:S150-170.
75. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2002 Jul;122(1):262–8.
  76. Warren DK, Shukla SJ, Olsen MA, Kollef MH, Hollenbeak CS, Cox MJ, et al. Outcome and attributable cost of ventilator-associated pneumonia among intensive care unit patients in a suburban medical center. *Crit Care Med*. 2003 May;31(5):1312–7.
  77. Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, Saint S. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: A systematic review. *Crit Care Med*. 2005 Oct;33(10):2184–93.
  78. Kyaw MH, Kern DM, Zhou S, Tunceli O, Jafri HS, Falloon J. Healthcare utilization and costs associated with *S. aureus* and *P. aeruginosa* pneumonia in the intensive care unit: a retrospective observational cohort study in a US claims database. *BMC Health Serv Res*. 2015 Jun 21;15:241.
  79. Lee MS, Walker V, Chen LF, Sexton DJ, Anderson DJ. The Epidemiology of Ventilator-Associated Pneumonia in a Network of Community Hospitals: A Prospective Multicenter Study. *Infect Control Hosp Epidemiol Off J Soc Hosp Epidemiol Am*. 2013 Jul;34(7):657–62.
  80. Klompas M, Branson R, Eichenwald EC, Greene LR, Howell MD, Lee G, et al. Strategies to Prevent Ventilator-Associated Pneumonia in Acute Care Hospitals: 2014 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35(8):915–36.
  81. Metersky ML, Wang Y, Klompas M, Eckenrode S, Bakullari A, Eldridge N. Trend in Ventilator-Associated Pneumonia Rates Between 2005 and 2013. *JAMA*. 2016 Dec 13;316(22):2427–9.
  82. Resar R, Pronovost P, Haraden C, Simmonds T, Rainey T, Nolan T. Using a bundle approach to improve ventilator care processes and reduce ventilator-associated pneumonia. *Jt Comm J Qual Patient Saf Jt Comm Resour*. 2005 May;31(5):243–8.
  83. Berenholtz SM, Pham JC, Thompson DA, Needham DM, Lubomski LH, Hyzy RC, et al. Collaborative cohort study of an intervention to reduce ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011 Apr;32(4):305–14.
  84. Rello J, Lode H, Cornaglia G, Masterton R. A European care bundle for prevention of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*. 2010 May;36(5):773–80.

85. Falagas ME, Korbila IP, Karageorgopoulos DE. Probiotics for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Expert Rev Respir Med*. 2010 Oct;4(5):567–71.
86. Manzanares W, Lemieux M, Langlois PL, Wischmeyer PE. Probiotic and synbiotic therapy in critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2016;20:262.
87. Luna CM, Aruj P, Niederman MS, Garzón J, Violi D, Prignoni A, et al. Appropriateness and delay to initiate therapy in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J*. 2006 Jan;27(1):158–64.
88. Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS, Leeper KV, Anzueto A, Benz-Scott L, et al. Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2006 May;129(5):1210–8.
89. Deresinski S. Principles of antibiotic therapy in severe infections: optimizing the therapeutic approach by use of laboratory and clinical data. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2007 Sep 15;45 Suppl 3:S177-183.
90. Chastre J, Wolff M, Fagon J-Y, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA*. 2003 Nov 19;290(19):2588–98.
91. Martin-Loeches I, Torres A. A week seems to be weak: tailoring duration of antibiotic treatment in Gram-negative ventilator-associated pneumonia. *Crit Care*. 2013;17(1):106.
92. Pugh R, Grant C, Cooke RPD, Dempsey G. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Aug 24;(8):CD007577.
93. El Solh AA, Akinnusi ME, Wiener-Kronish JP, Lynch SV, Pineda LA, Szarpa K. Persistent infection with *Pseudomonas aeruginosa* in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Sep 1;178(5):513–9.
94. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2016 Sep 1;63(5):e61–111.
95. Falagas ME, Karageorgopoulos DE, Nordmann P. Therapeutic Options for Infections with Enterobacteriaceae Producing Carbapenem-hydrolyzing Enzymes. *Future Microbiol*. 2011;6(6):653–66.
96. Nation RL, Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, Giamarellos-Bourboulis EJ, Paterson DL, et al. Updated US and European Dose Recommendations for

- Intravenous Colistin: How Do They Perform? *Clin Infect Dis*. 2016 Mar 1;62(5):552–8.
97. Plachouras D, Karvanen M, Friberg LE, Papadomichelakis E, Antoniadou A, Tsangaris I, et al. Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Aug;53(8):3430–6.
  98. Mohamed AF, Karaiskos I, Plachouras D, Karvanen M, Pontikis K, Jansson B, et al. Application of a Loading Dose of Colistin Methanesulfonate in Critically Ill Patients: Population Pharmacokinetics, Protein Binding, and Prediction of Bacterial Kill. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Aug;56(8):4241–9.
  99. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006 Jun;34(6):1589–96.
  100. Levin AS, Barone AA, Penço 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 Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1999 May;28(5):1008–11.
  101. Kontopidou F, Giamarellou H, Katerelos P, Maragos A, Kioumis I, Trikka-Graphakos E, et al. Infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* among patients in intensive care units in Greece: a multi-centre study on clinical outcome and therapeutic options. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2014 Feb;20(2):O117-123.
  102. Paul M, Bishara J, Levcovich A, Chowders M, Goldberg E, Singer P, et al. Effectiveness and safety of colistin: prospective comparative cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2010 May;65(5):1019–27.
  103. Kallel H, Hergafi L, Bahloul M, Hakim A, Dammak H, Chelly H, et al. Safety and efficacy of colistin compared with imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-control study. *Intensive Care Med*. 2007 Jul;33(7):1162–7.
  104. Falagas ME, Karageorgopoulos DE, Dimopoulos G. Clinical significance of the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of tigecycline. *Curr Drug Metab*. 2009 Jan;10(1):13–21.
  105. De Pascale G, Montini L, Pennisi M, Bernini V, Maviglia R, Bello G, et al. High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria. *Crit Care Lond Engl*. 2014 May 5;18(3):R90.
  106. Ramirez J, Dartois N, Gandjini H, Yan JL, Korth-Bradley J, McGovern PC. Randomized Phase 2 Trial To Evaluate the Clinical Efficacy of Two High-Dosage

- Tigecycline Regimens versus Imipenem-Cilastatin for Treatment of Hospital-Acquired Pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Apr 1;57(4):1756–62.
107. Dixit D, Madduri RP, Sharma R. The role of tigecycline in the treatment of infections in light of the new black box warning. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014 Apr;12(4):397–400.
  108. Freire AT, Melnyk V, Kim MJ, Datsenko O, Dzyublik O, Glumcher F, et al. Comparison of tigecycline with imipenem/cilastatin for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2010 Oct;68(2):140–51.
  109. Jackson GG, Riff LJ. Pseudomonas bacteremia: pharmacologic and other bases for failure of treatment with gentamicin. *J Infect Dis.* 1971 Dec;124 Suppl:S185-191.
  110. Bodey GP, Middleman E, Umsawadi T, Rodriguez V. Infections in cancer patients. Results with gentamicin sulfate therapy. *Cancer.* 1972 Jun;29(6):1697–701.
  111. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, Nightingale CH, Ross JW, Quintiliani R. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995 Mar;39(3):650–5.
  112. Roussos N, Karageorgopoulos DE, Samonis G, Falagas ME. Clinical significance of the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of fosfomycin for the treatment of patients with systemic infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2009 Dec;34(6):506–15.
  113. Karageorgopoulos DE, Wang R, Yu X-H, Falagas ME. Fosfomycin: evaluation of the published evidence on the emergence of antimicrobial resistance in Gram-negative pathogens. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Nov 16;67(2):255–68.
  114. Karageorgopoulos DE, Miriagou V, Tzouveleki LS, Spyridopoulou K, Daikos GL. Emergence of resistance to fosfomycin used as adjunct therapy in KPC *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia: report of three cases. *J Antimicrob Chemother.* 2012 Nov 1;67(11):2777–9.
  115. Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A, Georgiadis G. High-dose ampicillin-sulbactam as an alternative treatment of late-onset VAP from multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Scand J Infect Dis.* 2007;39(1):38–43.
  116. Levin AS, Levy CE, Manrique AEI, Medeiros EAS, Costa SF. Severe nosocomial infections with imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* treated with ampicillin/sulbactam. *Int J Antimicrob Agents.* 2003 Jan;21(1):58–62.
  117. Daikos GL, Markogiannakis A. Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*: (when) might we still consider treating with carbapenems? *Clin*

Microbiol Infect [Internet]. [cited 2011 Jun 2]; Available from:  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-0691.2011.03553.x/abstract>

118. Abdul-Aziz MH, Lipman J, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. Is prolonged infusion of piperacillin/tazobactam and meropenem in critically ill patients associated with improved pharmacokinetic/pharmacodynamic and patient outcomes? An observation from the Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients (DALI) cohort. *J Antimicrob Chemother.* 2016 Jan;71(1):196–207.
119. Bulik CC, Christensen H, Li P, Sutherland CA, Nicolau DP, Kuti JL. Comparison of the activity of a human simulated, high-dose, prolonged infusion of meropenem against *Klebsiella pneumoniae* producing the KPC carbapenemase versus that against *Pseudomonas aeruginosa* in an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 Feb;54(2):804–10.
120. Daikos GL, Tsaousi S, Tzouveleakis LS, Anyfantis I, Psychogiou M, Argyropoulou A, et al. Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infections: Lowering Mortality by Antibiotic Combination Schemes and the Role of Carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014 Apr;58(4):2322–8.
121. Falagas ME, Kasiakou SK, Saravolatz LD. Colistin: The Revival of Polymyxins for the Management of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections. *Clin Infect Dis.* 2005 May 1;40(9):1333–41.
122. Roberts KD, Azad MAK, Wang J, Horne AS, Thompson PE, Nation RL, et al. Antimicrobial Activity and Toxicity of the Major Lipopeptide Components of Polymyxin B and Colistin: Last-line Antibiotics against Multidrug-Resistant Gram-negative Bacteria. *ACS Infect Dis.* 2015 Nov 13;1(11):568–75.
123. He H, Li J-C, Nation RL, Jacob J, Chen G, Lee HJ, et al. Pharmacokinetics of four different brands of colistimethate and formed colistin in rats. *J Antimicrob Chemother.* 2013 Oct 1;68(10):2311–7.
124. Stansly PG, Shepherd RG, White HJ. Polymyxin: a new chemotherapeutic agent. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1947 Jul;81(1):43–54.
125. Koyama Y, Kurosasa A, Tsuchiya A, Takakuta K. A new antibiotic “colistin” produced by spore-forming soil bacteria. *J Antibiot Tokyo.* 1950;3:457–8.
126. Ross S, Puig JR, Zaremba EA. Colistin: some preliminary laboratory and clinical observations in specific gastroenteritis in infants and children. *Antibiot Annu.* 1959 1960;7:89–100.
127. Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR, et al. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis.* 2006 Sep;6(9):589–601.

128. Dickstein Y, Leibovici L, Yahav D, Eliakim-Raz N, Daikos GL, Skiada A, et al. Multicentre open-label randomised controlled trial to compare colistin alone with colistin plus meropenem for the treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative infections (AIDA): a study protocol. *BMJ Open*. 2016 Apr 20;6(4):e009956.
129. Samonis G, Karageorgopoulos DE, Maraki S, Levis P, Dimopoulou D, Spervovasilis NA, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* infections in a general hospital: patient characteristics, antimicrobial susceptibility, and treatment outcome. *PLoS One*. 2012;7(5):e37375.
130. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Colistin: Rationale for the clinical breakpoints, version 1.0. [Internet]. EUCAST; 2010 [cited 2017 Apr 3]. Available from: [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Rationale\\_documents/Colistin\\_rationale\\_1.0.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Colistin_rationale_1.0.pdf)
131. Leclercq R, Cantón R, Brown DFJ, Giske CG, Heisig P, MacGowan AP, et al. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing: EUCAST expert rules. *Clin Microbiol Infect*. 2013 Feb;19(2):141–60.
132. Zavascki AP, Goldani LZ, Li J, Nation RL. Polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant pathogens: a critical review. *J Antimicrob Chemother*. 2007 Dec 1;60(6):1206–15.
133. Nation RL, Li J, Cars O, Couet W, Dudley MN, Kaye KS, et al. Framework for optimisation of the clinical use of colistin and polymyxin B: the Prato polymyxin consensus. *Lancet Infect Dis*. 2015 Feb;15(2):225–34.
134. Li J, Milne RW, Nation RL, Turnidge JD, Coulthard K, Johnson DW. A simple method for the assay of colistin in human plasma, using pre-column derivatization with 9-fluorenylmethyl chloroformate in solid-phase extraction cartridges and reversed-phase high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci App*. 2001 Sep 25;761(2):167–75.
135. Bergen PJ, Li J, Nation RL. Dosing of colistin – back to basic PK/PD. *Curr Opin Pharmacol*. 2011 Oct;11(5):464–9.
136. 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 May;53(5):837–40.
137. 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 May;47(5):1766–70.



138. Kunin CM, Bugg A. Binding of Polymyxin Antibiotics to Tissues: The Major Determinant of Distribution and Persistence in the Body. *J Infect Dis.* 1971 Oct 1;124(4):394–400.
139. 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 Mar;5(1):45–58.
140. Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, Paterson DL, Shoham S, Jacob J, et al. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 Jul;55(7):3284–94.
141. Imberti R, Cusato M, Villani P, Carnevale L, Iotti GA, Langer M, et al. Steady-state pharmacokinetics and BAL concentration of colistin in critically ill patients after iv colistin methanesulfonate administration. *Chest.* 2010 Dec 1;138(6):1333–9.
142. Grégoire N, Mimoz O, Mégarbane B, Comets E, Chatelier D, Lasocki S, et al. New colistin population pharmacokinetic data in critically ill patients suggesting an alternative loading dose rationale. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014 Dec;58(12):7324–30.
143. Cheah S-E, Wang J, Nguyen VTT, Turnidge JD, Li J, Nation RL. New pharmacokinetic/pharmacodynamic studies of systemically administered colistin against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in mouse thigh and lung infection models: smaller response in lung infection. *J Antimicrob Chemother.* 2015 Dec 1;70(12):3291–7.
144. Markou N, Markantonis SL, Dimitrakis E, Panidis D, Boutzouka E, Karatzas S, 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 Jan;30(1):143–51.
145. Lu Q, Girardi C, Zhang M, Bouhemad B, Louchahi K, Petitjean O, et al. Nebulized and intravenous colistin in experimental pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Intensive Care Med.* 2010 Jul;36(7):1147–55.
146. W S Yapa S, Li J, Patel K, Wilson JW, Dooley MJ, George J, et al. Pulmonary and systemic pharmacokinetics of inhaled and intravenous colistin methanesulfonate in cystic fibrosis patients: targeting advantage of inhalational administration. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014 May;58(5):2570–9.
147. Markou N, Fousteri M, Markantonis SL, Boutzouka E, Tsigou E, Baltopoulou G. Colistin Penetration in the Alveolar Lining Fluid of Critically Ill Patients Treated With IV Colistimethate Sodium. *Chest.* 2011 Jan 1;139(1):232–3.

148. Halaby T, Kucukkose E, Janssen AB, Rogers MRC, Doorduyn DJ, van der Zanden AGM, et al. Genomic Characterization of Colistin Heteroresistance in *Klebsiella pneumoniae* during a Nosocomial Outbreak. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 Nov;60(11):6837–43.
149. Poudyal A, Howden BP, Bell JM, Gao W, Owen RJ, Turnidge JD, et al. In vitro pharmacodynamics of colistin against multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother*. 2008 Dec 1;62(6):1311–8.
150. Skiada A, Markogiannakis A, Plachouras D, Daikos GL. Adaptive resistance to cationic compounds in *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Antimicrob Agents*. 2011 Mar;37(3):187–93.
151. Daikos GL, Lolans VT, Jackson GG. First-exposure adaptive resistance to aminoglycoside antibiotics in vivo with meaning for optimal clinical use. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991 Jan;35(1):117–23.
152. Barin J, Martins AF, Heineck BL, Barth AL, Zavascki AP. Hetero- and adaptive resistance to polymyxin B in OXA-23-producing carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2013;12(1):1.
153. Dudhani RV, Turnidge JD, Nation RL, Li J. fAUC/MIC is the most predictive pharmacokinetic/pharmacodynamic index of colistin against *Acinetobacter baumannii* in murine thigh and lung infection models. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Sep 1;65(9):1984–90.
154. Bulitta JB, Yang JC, Yohann L, Ly NS, Brown SV, D’Hondt RE, et al. Attenuation of Colistin Bactericidal Activity by High Inoculum of *Pseudomonas aeruginosa* Characterized by a New Mechanism-Based Population Pharmacodynamic Model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 May;54(5):2051–62.
155. Plachouras D, Giamarellos-Bourboulis EJ, Kentepozidis N, Baziaka F, Karagianni V, Giamarellou H. In vitro postantibiotic effect of colistin on multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007 Apr;57(4):419–22.
156. 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.
157. Hengzhuang W, Wu H, Ciofu O, Song Z, Høiby N. In Vivo Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Colistin and Imipenem in *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm Infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 May 1;56(5):2683–90.

158. Cutuli SL, Artigas A, Fumagalli R, Monti G, Ranieri VM, Ronco C, et al. Polymyxin-B hemoperfusion in septic patients: analysis of a multicenter registry. *Ann Intensive Care*. 2016 Dec;6(1):77.
159. Ronco C, Klein DJ. Polymyxin B hemoperfusion: a mechanistic perspective. *Crit Care Lond Engl*. 2014 Jun 9;18(3):309.
160. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med*. 2009 Mar;37(3):840–851; quiz 859.
161. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current  $\beta$ -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2014 Apr;58(8):1072–83.
162. Dalfino L, Puntillo F, Mosca A, Monno R, Spada ML, Coppolecchia S, et al. High-Dose, Extended-Interval Colistin Administration in Critically Ill Patients: Is This the Right Dosing Strategy? A Preliminary Study. *Clin Infect Dis*. 2012 Jun 15;54(12):1720–6.
163. Nation RL, Garonzik SM, Thamlikitkul V, Giamarellos-Bourboulis EJ, Forrest A, Paterson DL, et al. Dosing guidance for intravenous colistin in critically-ill patients. *Clin Infect Dis*. 2016 Dec 23;ciw839.
164. Dalfino L, Puntillo F, Ondok MJM, Mosca A, Monno R, Coppolecchia S, et al. Colistin-associated Acute Kidney Injury in Severely Ill Patients: A Step Toward a Better Renal Care? A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2015 Dec 15;61(12):1771–7.
165. Gu W-J, Wang F, Tang L, Bakker J, Liu J-C. Colistin for the treatment of ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: A systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2014 Dec;44(6):477–85.
166. Chen Z, Chen Y, Fang Y, Wang X, Chen Y, Qi Q, et al. Meta-analysis of colistin for the treatment of *Acinetobacter baumannii* infection. *Sci Rep*. 2015 Nov 24;5:17091.
167. Florescu DF, Qiu F, McCartan MA, Mindru C, Fey PD, Kalil AC. What Is the Efficacy and Safety of Colistin for the Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia? A Systematic Review and Meta-Regression. *Clin Infect Dis*. 2012 Mar 1;54(5):670–80.
168. Tzouvelekis LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and Other Enterobacteriaceae: an Evolving Crisis of Global Dimensions. *Clin Microbiol Rev*. 2012 Oct;25(4):682–707.

169. Zusman O, Altunin S, Koppel F, Benattar YD, Gedik H, Paul M. Polymyxin monotherapy or in combination against carbapenem-resistant bacteria: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2017 Jan 1;72(1):29–39.
170. Falagas ME, Rafailidis PI, Ioannidou E, Alexiou VG, Matthaïou DK, Karageorgopoulos DE, et al. Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2010 Feb;35(2):194–9.
171. Tsioutis C, Kritsotakis EI, Karageorgos SA, Stratakou S, Psarologakis C, Kokkini S, et al. Clinical epidemiology, treatment and prognostic factors of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2016 Nov;48(5):492–7.
172. Durante-Mangoni E, Signoriello G, Andini R, Mattei A, De Cristoforo M, Murino P, et al. Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a multicenter, randomized clinical trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2013 Aug;57(3):349–58.
173. Aydemir H, Akduman D, Piskin N, Comert F, Horuz E, Terzi A, et al. Colistin vs. the combination of colistin and rifampicin for the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Epidemiol Infect.* 2013 Jun;141(6):1214–22.
174. Azad MAK, Finnin BA, Poudyal A, Davis K, Li J, Hill PA, et al. Polymyxin B Induces Apoptosis in Kidney Proximal Tubular Cells. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Sep;57(9):4329–35.
175. 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 Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2005 Feb;11(2):115–21.
176. Markou N, Apostolakos 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 Lond Engl.* 2003 Oct;7(5):R78-83.
177. Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care.* 2006;10(1):R27.
178. 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 Jan 10;5(1):1.
179. Phe K, Lee Y, McDanel PM, Prasad N, Yin T, Figueroa DA, et al. In vitro assessment and multicenter cohort study of comparative nephrotoxicity rates

- associated with colistimethate versus polymyxin B therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014 May;58(5):2740–6.
180. Benattar YD, Omar M, Zusman O, Yahav D, Zak-Doron Y, Altunin S, et al. The Effectiveness and Safety of High-Dose Colistin: Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2016 Dec 15;63(12):1605–12.
  181. DeRyke CA, Crawford AJ, Uddin N, Wallace MR. Colistin Dosing and Nephrotoxicity in a Large Community Teaching Hospital. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 Oct 1;54(10):4503–5.
  182. Pogue JM, Lee J, Marchaim D, Yee V, Zhao JJ, Chopra T, et al. Incidence of and Risk Factors for Colistin-Associated Nephrotoxicity in a Large Academic Health System. *Clin Infect Dis.* 2011 Nov 1;53(9):879–84.
  183. Hartzell JD, Neff R, Ake J, Howard R, Olson S, Paolino K, et al. Nephrotoxicity Associated with Intravenous Colistin (Colistimethate Sodium) Treatment at a Tertiary Care Medical Center. *Clin Infect Dis.* 2009 Jun 15;48(12):1724–8.
  184. Pogue JM, Ortwine JK, Kaye KS. Colistin dosing: Does the fun ever start? *Clin Infect Dis.* 2016 Oct 6;ciw685.
  185. Reed MD, Stern RC, O’Riordan MA, Blumer JL. The pharmacokinetics of colistin in patients with cystic fibrosis. *J Clin Pharmacol.* 2001 Jun;41(6):645–54.
  186. Spapen HD, Honore PM, Gregoire N, Gobin P, de Regt J, Martens GA, et al. Convulsions and apnoea in a patient infected with New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase-1 *Escherichia coli* treated with colistin. *J Infect.* 2011 Dec;63(6):468–70.
  187. Barrowcliffe MP, Jones JG. Solute permeability of the alveolar capillary barrier. *Thorax.* 1987 Jan;42(1):1–10.
  188. Yapa SWS, Li J, Porter CJH, Nation RL, Patel K, McIntosh MP. Population Pharmacokinetics of Colistin Methanesulfonate in Rats: Achieving Sustained Lung Concentrations of Colistin for Targeting Respiratory Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Oct 1;57(10):5087–95.
  189. Marchand S, Gobin P, Brillault J, Baptista S, Adier C, Olivier J-C, et al. Aerosoltherapy with colistin methanesulfonate: a biopharmaceutical issue illustrated in rats. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 Jun 14;54(9):3702–7.
  190. Ratjen F, Rietschel E, Kasel D, Schwiertz R, Starke K, Beier H, et al. Pharmacokinetics of inhaled colistin in patients with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother.* 2006 Feb;57(2):306–11.
  191. Athanassa ZE, Markantonis SL, Fousteri M-ZF, Myrianthefs PM, Boutzouka EG, Tsakris A, et al. Pharmacokinetics of inhaled colistimethate sodium (CMS) in

- mechanically ventilated critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2012 Nov;38(11):1779–86.
192. Maddison J, Dodd M, Webb AK. Nebulized colistin causes chest tightness in adults with cystic fibrosis. *Respir Med.* 1994 Feb;88(2):145–7.
  193. Wood GC. Aerosolized antibiotics for treating hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011 Nov;9(11):993–1000.
  194. Kondili E, Georgopoulos D. Aerosol medications. *Respir Care Clin N Am.* 2002 Jun;8(2):309–334, viii–ix.
  195. Michalopoulos AS, Falagas ME. Inhaled antibiotics in mechanically ventilated patients. *Minerva Anesthesiol.* 2014 Feb;80(2):236–44.
  196. Masterton RG, Galloway A, French G, Street M, Armstrong J, Brown E, et al. Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: Report of the Working Party on Hospital-Acquired Pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother.* 2008 Jul 1;62(1):5–34.
  197. Wenzler E, Fraidenburg DR, Scardina T, Danziger LH. Inhaled Antibiotics for Gram-Negative Respiratory Infections. *Clin Microbiol Rev.* 2016 Jul;29(3):581–632.
  198. Falagas ME, Trigkidis KK, Vardakas KZ. Inhaled antibiotics beyond aminoglycosides, polymyxins and aztreonam: A systematic review. *Int J Antimicrob Agents.* 2015 Mar;45(3):221–33.
  199. Haworth CS, Foweraker JE, Wilkinson P, Kenyon RF, Bilton D. Inhaled colistin in patients with bronchiectasis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Apr 15;189(8):975–82.
  200. National Institute for Health and Clinical Excellence. Colistimethate sodium and tobramycin dry powders for inhalation for treating pseudomonas lung infection in cystic fibrosis. NICE Technology appraisal guidance [TA276] [Internet]. 2013 [cited 2017 Mar 24]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta276/chapter/3-the-technologies>
  201. Schuster A, Haliburn C, Döring G, Goldman MH, Freedom Study Group. Safety, efficacy and convenience of colistimethate sodium dry powder for inhalation (Colobreathe DPI) in patients with cystic fibrosis: a randomised study. *Thorax.* 2013 Apr;68(4):344–50.
  202. Palmer LB, Smaldone GC, Simon SR, O’Riordan TG, Cuccia A. Aerosolized antibiotics in mechanically ventilated patients: delivery and response. *Crit Care Med.* 1998 Jan;26(1):31–9.

203. Hamer DH. Treatment of nosocomial pneumonia and tracheobronchitis caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* with aerosolized colistin. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Jul;162(1):328–30.
204. Zylberberg H, Vargaftig J, Barbieux C, Pertuiset N, Rothschild C, Viard JP. Prolonged efficiency of secondary prophylaxis with colistin aerosols for respiratory infection due to *Pseudomonas aeruginosa* in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1996 Sep;23(3):641–3.
205. Zampieri FG, Aguiar F de J, Nassar AP. Nebulized Antibiotics for Ventilator-associated Pneumonia: Next Steps After the Meta-analyses. *Clin Pulm Med*. 2016 May;23(3):105–11.
206. Montgomery AB, Rhomberg PR, Abuan T, Walters K-A, Flamm RK. Potentiation effects of amikacin and fosfomycin against selected amikacin-nonsusceptible Gram-negative respiratory tract pathogens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Jul;58(7):3714–9.
207. Kollef MH, Hamilton CW, Montgomery AB. Aerosolized antibiotics: do they add to the treatment of pneumonia? *Curr Opin Infect Dis*. 2013 Dec;26(6):538–44.
208. Petitcollin A, Dequin P-F, Darrouzain F, Vecellio L, Boulain T, Garot D, et al. Pharmacokinetics of high-dose nebulized amikacin in ventilated critically ill patients. *J Antimicrob Chemother*. 2016 Dec 1;71(12):3482–6.
209. Lu Q, Luo R, Bodin L, Yang J, Zahr N, Aubry A, et al. Efficacy of high-dose nebulized colistin in ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Anesthesiology*. 2012 Dec;117(6):1335–47.
210. Lu Q, Yang J, Liu Z, Gutierrez C, Aymard G, Rouby J-J, et al. Nebulized ceftazidime and amikacin in ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Jul 1;184(1):106–15.
211. 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 May;103(5):707–13.
212. Rea-Neto A, Youssef NCM, Tuche F, Brunkhorst F, Ranieri VM, Reinhart K, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a systematic review of the literature. *Crit Care Lond Engl*. 2008;12(2):R56.
213. Korbila IP, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Nikita D, Samonis G, Falagas ME. Inhaled colistin as adjunctive therapy to intravenous colistin for the treatment of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia: a

- comparative cohort study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2010 Aug;16(8):1230–6.
214. Michalopoulos A, Fotakis D, Vartzili S, Vletsas C, Raftopoulou S, Mastora Z, et al. Aerosolized colistin as adjunctive treatment of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria: a prospective study. *Respir Med*. 2008 Mar;102(3):407–12.
  215. Kofteridis DP, Alexopoulou C, Valachis A, Maraki S, Dimopoulou D, Georgopoulos D, 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 Dec 1;51(11):1238–44.
  216. Tumbarello M, De Pascale G, Treccarichi EM, De Martino S, Bello G, Maviglia R, et al. Effect of aerosolized colistin as adjunctive treatment on the outcomes of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia caused by colistin-only susceptible gram-negative bacteria. *Chest*. 2013 Dec;144(6):1768–75.
  217. Doshi NM, Cook CH, Mount KL, Stawicki SP, Frazee EN, Personett HA, et al. Adjunctive aerosolized colistin for multi-drug resistant gram-negative pneumonia in the critically ill: a retrospective study. *BMC Anesthesiol*. 2013;13:45.
  218. Rattanaumpawan P, Lorsutthitham J, Ungprasert P, Angkasekwinai N, Thamlikitkul V. Randomized controlled trial of nebulized colistimethate sodium as adjunctive therapy of ventilator-associated pneumonia caused by Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Dec 1;65(12):2645–9.
  219. Lin C-C, Liu T-C, Kuo C-F, Liu C-P, Lee C-M. Aerosolized colistin for the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia: experience in a tertiary care hospital in northern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi*. 2010 Aug;43(4):323–31.
  220. Naesens R, Vlieghe E, Verbrugghe W, Jorens P, Ieven M. A retrospective observational study on the efficacy of colistin by inhalation as compared to parenteral administration for the treatment of nosocomial pneumonia associated with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Infect Dis*. 2011;11:317.
  221. Abdellatif S, Trifi A, Daly F, Mahjoub K, Nasri R, Ben Lakhal S. Efficacy and toxicity of aerosolised colistin in ventilator-associated pneumonia: a prospective, randomised trial. *Ann Intensive Care*. 2016 Dec;6(1):26.
  222. Valachis A, Samonis G, Kofteridis DP. The role of aerosolized colistin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and metaanalysis. *Crit Care Med*. 2015 Mar;43(3):527–33.



223. Liu D, Zhang J, Liu H-X, Zhu Y-G, Qu J-M. Intravenous combined with aerosolised polymyxin versus intravenous polymyxin alone in the treatment of pneumonia caused by multidrug-resistant pathogens: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2015 Dec;46(6):603–9.
224. Berlana D, Llop JM, Manresa F, Jódar R. Outpatient treatment of *Pseudomonas aeruginosa* bronchial colonization with long-term inhaled colistin, tobramycin, or both in adults without cystic fibrosis. *Pharmacotherapy*. 2011 Feb;31(2):146–57.
225. Sousa AM, Pereira MO. *Pseudomonas aeruginosa* Diversification during Infection Development in Cystic Fibrosis Lungs-A Review. *Pathog Basel Switz*. 2014 Aug 18;3(3):680–703.
226. Kuo S-C, Lee Y-T, Yang S-P, Chen C-P, Chen T-L, Hsieh S-L, et al. Eradication of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* from the respiratory tract with inhaled colistin methanesulfonate: a matched case-control study. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Sep;18(9):870–6.
227. Karvouniaris M, Makris D, Zygoulis P, Triantaris A, Xitsas S, Mantzaris K, et al. Nebulised colistin for ventilator-associated pneumonia prevention. *Eur Respir J*. 2015 Dec;46(6):1732–9.
228. Niederman MS, Chastre J, Corkery K, Fink JB, Luyt C-E, García MS. BAY41-6551 achieves bactericidal tracheal aspirate amikacin concentrations in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia. *Intensive Care Med*. 2012 Feb;38(2):263–71.
229. Palmer LB, Smaldone GC. Reduction of bacterial resistance with inhaled antibiotics in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 May 15;189(10):1225–33.
230. Palmer LB, Smaldone GC, Chen JJ, Baram D, Duan T, Monteforte M, et al. Aerosolized antibiotics and ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2008 Jul;36(7):2008–13.
231. Kollef MH, Ricard J-D, Roux D, Francois B, Ischaki E, Rozgonyi Z, et al. A randomized trial of the amikacin fosfomicin inhalation system for the adjunctive therapy of Gram-negative ventilator-associated pneumonia: IASIS Trial. *Chest*. 2016 Nov 24;
232. Zampieri FG, Nassar AP, Gusmao-Flores D, Taniguchi LU, Torres A, Ranzani OT. Nebulized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Lond Engl*. 2015 Apr 7;19:150.
233. Solé-Lleonart C, Rouby J-J, Blot S, Poulakou G, Chastre J, Palmer LB, et al. Nebulization of Antiinfective Agents in Invasively Mechanically Ventilated Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesiology*. 2017 Mar 1;

234. Paterson DL, Rogers BA. How soon is now? The urgent need for randomized, controlled trials evaluating treatment of multidrug-resistant bacterial infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2010 Dec 1;51(11):1245–7.
235. 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 Apr;47(4):1364–70.
236. Honore PM, Jacobs R, Hendrickx I, De Waele E, De Regt J, Spapen HD. Nebulized colistin for treatment of ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: we still need to straighten out the dose! *Crit Care Lond Engl*. 2015 Jun 26;19:265.
237. Paul M, Leibovici L. Observational studies examining patient management in infectious diseases. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2016 May 13 [cited 2016 Oct 25];0(0). Available from: [http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(16\)30129-X/fulltext](http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(16)30129-X/fulltext)
238. Nouira S, Marghli S, Belghith M, Besbes L, Elatrous S, Abroug F. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2001 Dec 15;358(9298):2020–5.
239. Agrafiotis M, Siempos II, Falagas ME. Frequency, prevention, outcome and treatment of ventilator-associated tracheobronchitis: systematic review and meta-analysis. *Respir Med*. 2010 Mar;104(3):325–36.
240. Eggimann P, Hugonnet S, Sax H, Touvneau S, Chevrolet J-C, Pittet D. Ventilator-associated pneumonia: caveats for benchmarking. *Intensive Care Med*. 2003 Nov;29(11):2086–9.
241. Self WH, Courtney DM, McNaughton CD, Wunderink RG, Kline JA. High discordance of chest x-ray and computed tomography for detection of pulmonary opacities in ED patients: implications for diagnosing pneumonia. *Am J Emerg Med*. 2013 Feb;31(2):401–5.
242. Koenig SM, Truitt JD. Ventilator-associated pneumonia: diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Microbiol Rev*. 2006 Oct;19(4):637–57.
243. Magill SS, Fridkin SK. Improving Surveillance Definitions for Ventilator-Associated Pneumonia in an Era of Public Reporting and Performance Measurement. *Clin Infect Dis*. 2012 Feb 1;54(3):378–80.
244. Melsen WG, Rovers MM, Bonten MJM. Ventilator-associated pneumonia and mortality: a systematic review of observational studies. *Crit Care Med*. 2009 Oct;37(10):2709–18.

245. Timsit J-F, Zahar J-R, Chevret S. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care*. 2011 Oct;17(5):464–71.
246. Wenzel RP, Gennings C. Residual Attributable Mortality, a New Concept for Understanding the Value of Antibiotics in Treating Life-Threatening Acute Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Dec;54(12):4956–60.
247. Boisson M, Jacobs M, Grégoire N, Gobin P, Marchand S, Couet W, et al. Comparison of intrapulmonary and systemic pharmacokinetics of colistin methanesulfonate (CMS) and colistin after aerosol delivery and intravenous administration of CMS in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Dec;58(12):7331–9.
248. Dhand R, Guntur VP. How best to deliver aerosol medications to mechanically ventilated patients. *Clin Chest Med*. 2008 Jun;29(2):277–296, vi.
249. Dhand R, Tobin MJ. Inhaled Bronchodilator Therapy in Mechanically Ventilated Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Jul 1;156(1):3–10.
250. Ari A. Jet, Ultrasonic, and Mesh Nebulizers: An Evaluation of Nebulizers for Better Clinical Outcomes. *Eurasian J Pulmonol*. 2014 May 12;16(1):1–7.
251. Duarte AG, Fink JB, Dhand R. Inhalation therapy during mechanical ventilation. *Respir Care Clin N Am*. 2001 Jun;7(2):233–260, vi.
252. Jennifer Le, Ashley ED, Neuhauser MM, Brown J, Gentry C, Klepser ME, et al. Consensus summary of aerosolized antimicrobial agents: application of guideline criteria. Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy*. 2010 Jun;30(6):562–84.
253. Harvey CJ, O’Doherty MJ, Page CJ, Thomas SH, Nunan TO, Treacher DF. Comparison of jet and ultrasonic nebulizer pulmonary aerosol deposition during mechanical ventilation. *Eur Respir J*. 1997 Apr;10(4):905–9.
254. Dhand R, Sohal H. Pulmonary Drug Delivery System for inhalation therapy in mechanically ventilated patients. *Expert Rev Med Devices*. 2008 Jan;5(1):9–18.
255. Ari A, Atalay OT, Harwood R, Sheard MM, Aljamhan EA, Fink JB. Influence of nebulizer type, position, and bias flow on aerosol drug delivery in simulated pediatric and adult lung models during mechanical ventilation. *Respir Care*. 2010 Jul;55(7):845–51.
256. Ari A, Areabi H, Fink JB. Evaluation of aerosol generator devices at 3 locations in humidified and non-humidified circuits during adult mechanical ventilation. *Respir Care*. 2010 Jul;55(7):837–44.
257. Ferrari F, Liu Z-H, Lu Q, Becquemin M-H, Louchahi K, Aymard G, et al. Comparison of lung tissue concentrations of nebulized ceftazidime in

- ventilated piglets: ultrasonic versus vibrating plate nebulizers. *Intensive Care Med.* 2008 Sep;34(9):1718–23.
258. Rello J, Rouby JJ, Sole-Lleonart C, Chastre J, Blot S, Luyt CE, et al. Key conceptual considerations on nebulization of antimicrobial agents to mechanically ventilated patients. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2017 Mar 24;
259. Miller DD, Amin MM, Palmer LB, Shah AR, Smaldone GC. Aerosol delivery and modern mechanical ventilation: in vitro/in vivo evaluation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Nov 15;168(10):1205–9.
260. Hess DR, Dillman C, Kacmarek RM. In vitro evaluation of aerosol bronchodilator delivery during mechanical ventilation: pressure-control vs. volume control ventilation. *Intensive Care Med.* 2003 Jul;29(7):1145–50.
261. Mojoli F, Iotti GA, Imberti R, Braschi A. The importance of protecting the mechanical ventilator during colistin methanesulfonate nebulization. *Intensive Care Med.* 2013 Mar;39(3):535–6.
262. Solé-Lleonart C, Rouby J-J, Chastre J, Poulakou G, Palmer LB, Blot S, et al. Intratracheal Administration of Antimicrobial Agents in Mechanically Ventilated Adults: An International Survey on Delivery Practices and Safety. *Respir Care.* 2016 Aug;61(8):1008–14.
263. Elman M, Goldstein I, Marquette C-H, Wallet F, Lenaour G, Rouby J-J, et al. Influence of lung aeration on pulmonary concentrations of nebulized and intravenous amikacin in ventilated piglets with severe bronchopneumonia. *Anesthesiology.* 2002 Jul;97(1):199–206.
264. Huang JX, Blaskovich MAT, Pelington R, Ramu S, Kavanagh A, Elliott AG, et al. Mucin Binding Reduces Colistin Antimicrobial Activity. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 Oct;59(10):5925–31.
265. Kiem S, Schentag JJ. Interpretation of Antibiotic Concentration Ratios Measured in Epithelial Lining Fluid. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008 Jan;52(1):24–36.
266. Nix DE, Goodwin SD, Peloquin CA, Rotella DL, Schentag JJ. Antibiotic tissue penetration and its relevance: impact of tissue penetration on infection response. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991 Oct;35(10):1953–9.
267. European Medicines Agency. European Medicines Agency completes review of polymyxin-based medicines [Internet]. 2014 [cited 2017 May 19]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2014/10/news\\_detail\\_002194.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/10/news_detail_002194.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

268. Kaye KS, Pogue JM, Kaye D. Polymyxins (Polymyxin B and Colistin). In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. 2015.
269. Brodt AM, Stovold E, Zhang L. Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review. *Eur Respir J*. 2014 Aug 1;44(2):382–93.
270. Drlica K, Zhao X. Mutant selection window hypothesis updated. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2007 Mar 1;44(5):681–8.
271. Falagas ME, Siempos II, Bliziotis IA, Michalopoulos A. Administration of antibiotics via the respiratory tract for the prevention of ICU-acquired pneumonia: a meta-analysis of comparative trials. *Crit Care Lond Engl*. 2006;10(4):R123.
272. Monaco M, Giani T, Raffone M, Arena F, Garcia-Fernandez A, Pollini S, et al. Colistin resistance superimposed to endemic carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a rapidly evolving problem in Italy, November 2013 to April 2014. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2014 Oct 23;19(42).
273. Pournaras S, Kristo I, Vrioni G, Ikonomidis A, Poulou A, Petropoulou D, et al. Characteristics of meropenem heteroresistance in *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing clinical isolates of *K. pneumoniae*. *J Clin Microbiol*. 2010 Jul;48(7):2601–4.
274. Daniels LM, Juliano J, Marx A, Weber DJ. Inhaled Antibiotics for Hospital-Acquired and Ventilator-Associated Pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2017 Feb 1;64(3):386–7.
275. Karageorgopoulos DE, Falagas ME. Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Lancet Infect Dis*. 2008 Dec;8(12):751–62.
276. McCoy KS. Compounded colistimethate as possible cause of fatal acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2007 Nov 29;357(22):2310–1.
277. VanDevanter D, Rose L, Sprugel K. 28-Day inhalation toxicology of polymyxin E1, the major active component of colistin in rats and dogs. In: European Cystic Fibrosis Conference. Vienna; 2001.
278. Ghonimat IM, Nazer LH, Aqel F, Mohammad MK, Hawari FI, Le J. Effect of nebulized colistin on the ventilator circuit: a prospective pilot case-control study from a single cancer center. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2015;7(1):e2015032.
279. Eschenbacher WL, Boushey HA, Sheppard D. Alteration in osmolarity of inhaled aerosols cause bronchoconstriction and cough, but absence of a

- permeant anion causes cough alone. *Am Rev Respir Dis.* 1984 Feb;129(2):211–5.
280. Domínguez-Ortega J, Manteiga E, Abad-Schilling C, Juretzcke MA, Sánchez-Rubio J, Kindelan C. Induced tolerance to nebulized colistin after severe reaction to the drug. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2007;17(1):59–61.
281. Leong KW, Ong S, Chee HL, Lee W, Kwa AL. Hypersensitivity pneumonitis due to high-dose colistin aerosol therapy. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* 2010 Nov;14(11):e1018-1019.
282. Craven DE, Lichtenberg DA, Goularte TA, Make BJ, McCabe WR. Contaminated medication nebulizers in mechanical ventilator circuits. Source of bacterial aerosols. *Am J Med.* 1984 Nov;77(5):834–8.
283. Georgopoulos D, Mouloudi E, Kondili E, Klimathianaki M. Bronchodilator delivery with metered-dose inhaler during mechanical ventilation. *Crit Care.* 2000;4:227.
284. Dubosky MN, Chen Y-F, Henriksen ME, Vines DL. Vibrating Mesh Nebulizer Compared With Metered-Dose Inhaler in Mechanically Ventilated Subjects. *Respir Care.* 2017 Jan 10;
285. European Centre for Disease Prevention and Control. Summary of the latest data on antibiotic consumption in the European Union. ESAC-Net surveillance data [Internet]. ECDC; 2016 [cited 2017 Jan 28]. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/eaad/antibiotics-get-informed/antibiotics-resistance-consumption/Documents/antibiotics-ESAC-Net%20Summary%202016.pdf>
286. Ah Y-M, Kim A-J, Lee J-Y. Colistin resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Antimicrob Agents.* 2014 Jul;44(1):8–15.
287. Giani T, Arena F, Vaggelli G, Conte V, Chiarelli A, Henrici De Angelis L, et al. Large Nosocomial Outbreak of Colistin-Resistant, Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Traced to Clonal Expansion of an *mgrB* Deletion Mutant. *J Clin Microbiol.* 2015 Oct;53(10):3341–4.
288. Osei Sekyere J, Govinden U, Bester L a., Essack S y. Colistin and tigecycline resistance in carbapenemase-producing Gram-negative bacteria: emerging resistance mechanisms and detection methods. *J Appl Microbiol.* 2016 Sep 1;121(3):601–17.
289. Cannatelli A, D’Andrea MM, Giani T, Pilato VD, Arena F, Ambretti S, et al. In Vivo Emergence of Colistin Resistance in *Klebsiella pneumoniae* Producing KPC-Type Carbapenemases Mediated by Insertional Inactivation of the *PhoQ/PhoP mgrB* Regulator. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Nov 1;57(11):5521–6.

290. Bathoorn E, Tsioutis C, da Silva Voorham JM, Scoulica EV, Ioannidou E, Zhou K, et al. Emergence of pan-resistance in KPC-2 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Crete, Greece: a close call. *J Antimicrob Chemother.* 2016 May;71(5):1207–12.
291. Antonelli A, D’Andrea MM, Giani T, Rossolini GM. Plasmid-mediated or chromosomally mediated colistin resistance in *Klebsiella pneumoniae*? *Lancet Infect Dis.* 2017 Jan;17(1):26–7.
292. Jayol A, Nordmann P, Desroches M, Decousser J-W, Poirel L. Acquisition of Broad-Spectrum Cephalosporin Resistance Leading to Colistin Resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 May 1;60(5):3199–201.
293. Moskowitz SM, Brannon MK, Dasgupta N, Pier M, Sgambati N, Miller AK, et al. PmrB Mutations Promote Polymyxin Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* Isolated from Colistin-Treated Cystic Fibrosis Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 Feb 1;56(2):1019–30.
294. Adams MD, Nickel GC, Bajaksouzian S, Lavender H, Murthy AR, Jacobs MR, et al. Resistance to colistin in *Acinetobacter baumannii* associated with mutations in the PmrAB two-component system. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 Sep;53(9):3628–34.
295. Moffatt JH, Harper M, Adler B, Nation RL, Li J, Boyce JD. Insertion sequence ISAb11 is involved in colistin resistance and loss of lipopolysaccharide in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 Jun;55(6):3022–4.
296. Campos MA, Vargas MA, Regueiro V, Llompарт CM, Albertí S, Bengoechea JA. Capsule polysaccharide mediates bacterial resistance to antimicrobial peptides. *Infect Immun.* 2004 Dec;72(12):7107–14.
297. Skov RL, Monnet DL. Plasmid-mediated colistin resistance (*mcr-1* gene): three months later, the story unfolds. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2016;21(9):30155.
298. Schwarz S, Johnson AP. Transferable resistance to colistin: a new but old threat. *J Antimicrob Chemother.* 2016 Aug 1;71(8):2066–70.
299. Tsioutis C, Kritsotakis EI, Maraki S, Gikas A. Infections by pandrug-resistant gram-negative bacteria: clinical profile, therapeutic management, and outcome in a series of 21 patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* 2010 Mar;29(3):301–5.
300. Samonis G, Korbila IP, Maraki S, Michailidou I, Vardakas KZ, Kofteridis D, et al. Trends of isolation of intrinsically resistant to colistin Enterobacteriaceae and association with colistin use in a tertiary hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* 2014 Sep;33(9):1505–10.

301. Vourli S, Tsorlini H, Katsifa H, Polemis M, Tzouveleki LS, Kontodimou A, et al. Emergence of *Proteus mirabilis* carrying the bla metallo-beta-lactamase gene. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2006 Jul;12(7):691–4.
302. Tsakris A, Ikonomidis A, Poulou A, Spanakis N, Pournaras S, Markou F. Transmission in the community of clonal *Proteus mirabilis* carrying VIM-1 metallo-beta-lactamase. *J Antimicrob Chemother*. 2007 Jul;60(1):136–9.
303. Galani I, Souli M, Koratzanis E, Koratzanis G, Chryssouli Z, Giamarellou H. Emerging bacterial pathogens: *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes* and *Proteus mirabilis* clinical isolates harbouring the same transferable plasmid coding for metallo-beta-lactamase VIM-1 in Greece. *J Antimicrob Chemother*. 2007 Mar;59(3):578–9.
304. Papagiannitsis CC, Miriagou V, Kotsakis SD, Tzelepi E, Vatopoulos AC, Petinaki E, et al. Characterization of a Transmissible Plasmid Encoding VEB-1 and VIM-1 in *Proteus mirabilis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Jul 1;56(7):4024–5.
305. Giakkoupi P, Tryfinopoulou K, Polemis M, Pappa O, Miriagou V, Vatopoulos A. Circulation of a multiresistant, conjugative, IncA/C plasmid within the nosocomial *Providencia stuartii* population in the Athens area. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2015 May;82(1):62–4.
306. Douka E, Perivolioti E, Kraniotaki E, Fountoulis K, Economidou F, Tsakris A, et al. Emergence of a pandrug-resistant VIM-1-producing *Providencia stuartii* clonal strain causing an outbreak in a Greek intensive care unit. *Int J Antimicrob Agents*. 2015 May;45(5):533–6.
307. Falagas ME, Sideri G, Korbila IP, Vouloumanou EK, Papadatos JH, Kafetzis DA. Inhaled colistin for the treatment of tracheobronchitis and pneumonia in critically ill children without cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2010 Nov;45(11):1135–40.



## 11. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

### Εισαγωγή

Η πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα επιπλέκει συχνά τη νοσηλεία των ασθενών στη μονάδα εντατικής θεραπείας, οδηγώντας σε αύξηση της θνητότητας, της διάρκειας νοσηλείας και του κόστους. Προκαλείται κυρίως από πολυανθεκτικά βακτήρια, τα κυριότερα των οποίων στα ελληνικά νοσοκομεία είναι τα ανθεκτικά στις καρβαπενέμες *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* και *Pseudomonas aeruginosa*. Η ενδοφλέβια κολιστίνη αποτελεί την κυριότερη θεραπευτική επιλογή. Χορηγείται ως προφάρμακο (νατριούχος κολιστιμεθάτη) έχοντας ιδιαίτερα σύνθετη φαρμακοκινητική, με αποτελεσματικότητα που δεν έχει σαφώς τεκμηριωθεί και συχνή τοξικότητα. Η κολιστίνη έχει χορηγηθεί από δεκαετίες και ως εισπνεόμενο αντιβιοτικό σε ασθενείς με κυστική ίνωση. Η χορήγηση εισπνεόμενης κολιστί σε ασθενείς με πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα μπορεί θεωρητικά να οδηγήσει σε υψηλότερες συγκεντρώσεις στην εστία της λοίμωξης, χωρίς ιδιαίτερο κίνδυνο για συστηματική τοξικότητα.

### Σκοπός

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας με εισπνεόμενη σε συνδυασμό με ενδοφλέβια κολιστίνη σε σύγκριση με ενδοφλέβια κολιστίνη μόνο για την πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα.

### Μεθοδολογία

Πρόκειται για μια αναδρομική, συγκριτική ως προς την έκθεση, μελέτη κούρτης. Πραγματοποιήθηκε στη μονάδα εντατικής θεραπείας ενός τριτοβάθμιου νοσοκομείου των Αθηνών. Συμπεριλήφθηκαν όλοι οι ασθενείς με μικροβιολογικά τεκμηριωμένη πνευμονία σχετιζόμενη με αναπνευστήρα που έλαβαν ενδοφλέβια κολιστίνη για τουλάχιστον 3 ημέρες, σε συνδυασμό ή όχι με νεφελοποιημένη κολιστίνη, μεταξύ Μαΐου 2005 και Αυγούστου 2007. Η συνήθης δοσολογία της νεφελοποιημένης κολιστίνης ήταν 1 MIU τρεις ημερησίως και της ενδοφλέβιας κολιστίνης ήταν 3 MIU τρεις ημερησίως για φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Συλλέχθηκαν και αναλύθηκαν δεδομένα των ασθενών σχετικά με τα δημογραφικά στοιχεία, τα υποκείμενα νοσήματα, τα εργαστηριακά, απεικονιστικά και μικροβιολογικά ευρήματα, την αντιμικροβιακή αγωγή, τυχόν επεμβατικές πράξεις, την παρουσία ξένων σωμάτων και καθετήρων, ειδικές θεραπείες, καθώς και τη διάρκεια νοσηλείας και μηχανικού αερισμού. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η ίαση (υποχώρηση της πνευμονίας) κατά το τέλος της θεραπείας με κολιστίνη. Δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν η θνητότητα από

κάθε αιτία. Οι μεταβλητές που σχετίζονταν με την έκβαση αξιολογήθηκαν σε πολυπαραγοντική ανάλυση λογιστικής εξάρτησης.

### **Αποτελέσματα**

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 121 ασθενείς, 78 εκ των οποίων (64,5%) έλαβαν εισπνεόμενη σε συνδυασμό με ενδοφλέβια κολιστίνη, ενώ 43 (35,5%) έλαβαν ενδοφλέβια κολιστίνη μόνο. Από τους 121 ασθενείς, 23 (19,0%) έλαβαν ταυτόχρονα και άλλα δραστικά αντιβιοτικά. Τα υπεύθυνα παθογόνα ήταν *A. baumannii* σε 92 (76,0%) ασθενείς, *P. aeruginosa* σε 22 (18,2%) και *K. pneumoniae* σε 7 (5,8%). Οι ασθενείς που έλαβαν εισπνεόμενη κολιστίνη είχαν λιγότερα παθογόνα που ήταν ευαίσθητα μόνο στην κολιστίνη, είχαν λάβει λιγότερες μεταγγίσεις αίματος, ενώ έλαβαν μακρύτερη διάρκεια θεραπείας με ενδοφλέβια κολιστίνη.

Περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα της εισπνεόμενης κολιστίνης παρουσίασαν κλινική ίαση [62/78 (79,5%) έναντι 26/43 (60,5%) ασθενών στην ομάδα της ενδοφλέβια κολιστίνη μόνο ( $p=0,025$ )]. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, η χορήγηση εισπνεόμενης κολιστίνης ήταν η μόνη παράμετρος που σχετίστηκε ανεξάρτητα με αυξημένη πιθανότητα ίασης (OR 2,53, 95% CI 1,11-5,76). Μεταξύ των 98 ασθενών στους οποίους η κολιστίνη ήταν το μόνο δραστικό αντιβιοτικό, η κλινική ίαση της πνευμονίας ήταν επίσης πιο συχνή σε όσους έλαβαν εισπνεόμενη κολιστίνη [46/60 (76,7%) έναντι 22/38 (57,9%) όσων έλαβαν ενδοφλέβια κολιστίνη μόνο,  $p=0,049$ ].

Η θνητότητα από κάθε αιτία στο νοσοκομείο ήταν 31/78 (39,7%) στην ομάδα της εισπνεόμενης κολιστίνης έναντι 19/43 (44,2%) στην ομάδα της ενδοφλέβιας κολιστίνης μόνο ( $p=0,63$ ). Η θνητότητα από κάθε αιτία στη μονάδα εντατικής θεραπείας ήταν 28/78 (35,9%) και 17/43 (39,5%), αντίστοιχα ( $p=0,69$ ). Μετά από προσαρμογή για παράγοντες κινδύνου, η θεραπεία με εισπνεόμενη κολιστίνη δεν βρέθηκε να σχετίζεται με τη νοσοκομειακή θνητότητα. Οι παράγοντες που συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με αυξημένη θνητότητα ήταν το υψηλότερο APACHE II σκορ (OR 1,12, 95% CI 1,04-1,20), η ύπαρξη κακοήθειας (OR 4,11, 95% CI 1,18-14,23) και η χορήγηση χαμηλότερης ημερήσιας δόσης ενδοφλέβιας κολιστίνης [OR (ανά MIU) 0,81, 95% CI 0,68-0,96].

### **Συζήτηση**

Το κύριο εύρημα της μελέτης είναι ότι οι ασθενείς με πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά βακτήρια παρουσίασαν συχνότερα κλινική ίαση αν είχαν λάβει θεραπεία με συνδυασμό εισπνεόμενης και ενδοφλέβιας κολιστίνης έναντι ενδοφλέβιας κολιστίνης μόνο.

Η χρησιμότητα της προσθήκης εισπνεόμενης κολιστίνης μπορεί να αποδοθεί στην περιορισμένη και καθυστερημένη διείσδυση της ενδοφλέβιας κολιστίνης στο πνευμονικό παρέγχυμα. Αντιθέτως, η εισπνεόμενη κολιστίνη φαίνεται ότι

επιτυγχάνει υψηλές συγκεντρώσεις στους πνεύμονες και συνοδεύεται από μικρό σχετικά κίνδυνο νεφροτοξικότητας. Ερωτήματα όμως ακόμα παραμένουν αναφορικά με τον καλύτερο τρόπο χορήγησης των νεφροτοξικών αντιβιοτικών και τη διεύθυνση τους σε περιοχές σοβαρής πνευμονίας.

Η θνητότητα των ασθενών με πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα σχετίζεται σε σημαντικό βαθμό με την υποκείμενη κλινική τους κατάσταση, ενώ η αποδοτικότητα στην λοιμώξη θνητότητα φαίνεται ότι είναι σχετικά μικρή. Για την εύρεση τυχόν διαφοράς στη θνητότητα από την προσθήκη της εισπνεόμενης κολιστίνης απαιτείται ιδιαίτερα μεγάλο μέγεθος δείγματος.

Οι περισσότερες από τις σχετικές πειραματικές και κλινικές μελέτες έχουν δείξει ωφέλη από την εισπνεόμενη κολιστίνη ως προς την κλινική βελτίωση και τη μικροβιολογική εκρίζωση στην πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα. Υπάρχει όμως αρκετή ετερογένεια μεταξύ των μελετών όσον αφορά τον τρόπο χορήγησης της εισπνεόμενης κολιστίνης και της δοσολογίας της, τα ενδοφλέβια αντιβιοτικά που συγχρηγήθηκαν και το προφίλ ευαισθησίας των παθογόνων μικροοργανισμών.

#### **Συμπεράσματα**

Η προσθήκη εισπνεόμενης κολιστίνης στην ενδοφλέβια κολιστίνη μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη πιθανότητα ίασης των ασθενών με πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά βακτήρια, χωρίς όμως εμφανές όφελος αναφορικά με την επιβίωση. Τα αποτελέσματα αυτά δικαιολογούν τη διενέργεια τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών για την περαιτέρω μελέτη της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της θεραπείας με εισπνεόμενη κολιστίνη.

## 12. ENGLISH TITLE / ABSTRACT

### ENGLISH TITLE

Comparison of the effectiveness of inhaled colistin in combination with intravenous colistin versus intravenous colistin alone, in patients with ventilator-associated pneumonia.

### ABSTRACT

#### Introduction

Ventilator-associated pneumonia is a common infectious complication in the intensive care unit, leading to increase in mortality, prolongation of hospital stay and increased costs. Ventilator-associated pneumonia is usually caused by multidrug-resistant bacteria. In Greek hospitals, the most common pathogens are *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*. Intravenous colistin is one of the main therapeutic options. It is administered as a prodrug (colistimethate sodium) with complex pharmacokinetic properties, and has debatable efficacy and relatively high toxicity. Colistin can also be administered as an inhaled antibiotic, according to the experience in patients with cystic fibrosis. The use of inhaled colistin in patients with ventilator-associated pneumonia can theoretically lead to higher drug levels at the site of infection, without considerable risk for systemic toxicity

#### Aim

We aimed to evaluate the efficacy of treatment with inhaled colistin in combination with intravenous colistin, compared with intravenous colistin alone, for ventilator-associated pneumonia.

#### Methods

This was a retrospective, comparative cohort study, done at the intensive care unit of a tertiary-care hospital, in Athens, Greece. We included all patients with microbiologically-documented ventilator-associated pneumonia who received intravenous colistin for at least 3 days, with or without nebulized colistin, between May 2005 and August 2007. The usual dose of nebulized colistin was 1 MIU thrice daily and that of intravenous colistin was 3 MIU thrice daily for normal renal function.

Patient data regarding demographics, comorbidities, laboratory, imaging and microbiological tests, antimicrobial treatments, invasive procedures, presence of

foreign bodies or catheters, special treatments, as well as the duration of mechanical ventilation and hospitalization were extracted and analyzed. The primary endpoint was clinical cure (resolution of pneumonia) at the end of colistin treatment. The secondary endpoint was all-cause mortality. The variables that were associated with the outcome were analyzed with multiple logistic regression.

## Results

We included 121 patients, of whom 78 (64.5%) received inhaled colistin in combination with intravenous colistin, whereas 43 (35.5%) received intravenous colistin alone. Twenty-three (19.0%) of the 121 patients received concomitantly other active antibiotics. The causative pathogens were *A. baumannii* in 92 (76.0%) patients, *P. aeruginosa* in 22 (18.2%), and *K. pneumoniae* in 7 (5.8%) patients. The patients who received inhaled colistin had fewer isolates that were susceptible only to colistin, had received fewer blood transfusions, while they received longer treatment with intravenous colistin.

Clinical cure was more common in the inhaled colistin group [62/78 (79.5%) patients versus 26/43 (60.5%) patients in the intravenous colistin alone group ( $p=0.025$ )]. In multivariate analysis, the administration of inhaled colistin was the only independent predictor variable of clinical cure (OR 2.53, 95% CI 1.11-5.76). In the subgroup of 98 patients who received colistin as the only active antibiotic, clinical cure was also more common in those who received inhaled colistin [46/60 (76.7%) versus 22/38 (57.9%) in those who received intravenous colistin alone,  $p=0.049$ ].

All-cause, in-hospital mortality was 31/78 (39.7%) in the inhaled colistin group, compared with 19/43 (44.2%) in the intravenous colistin alone group ( $p=0.63$ ). All-cause mortality during intensive-care unit stay was 28/78 (35.9%) vs. 17/43 (39.5%), respectively ( $p=0.69$ ). After adjustment for risk factors, treatment with inhaled colistin was not associated with in-hospital mortality. The variables that were independently associated with increased mortality were higher APACHE II score (OR 1.12, 95% CI 1.04-1.20), underlying malignancy (OR 4.11, 95% CI 1.18-14.23) and lower daily dose of intravenous colistin [OR (per MIU) 0.81, 95% CI 0.68-0.96].

## Discussion

The main finding of this study is that, among patients with ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria, clinical cure was more common in those treated with inhaled colistin combined with intravenous colistin, than in those treated with intravenous colistin alone.

The benefit of adjunctive inhaled colistin can be attributed to the limited and delayed penetration of intravenous colistin in lung parenchyma. On the contrary, inhaled colistin appears to achieve high lung concentrations and is associated with

low risk for nephrotoxicity. However, the mode of administration of nebulized antibiotics and the penetration in foci of serious pneumonia warrant further study.

The survival of the patients with ventilator-associated pneumonia depends mainly on their underlying clinical condition, while the infection-attributable mortality appears to be relatively low. For the demonstration of potential differences in survival with the use of adjunctive inhaled colistin, a large sample size would be required.

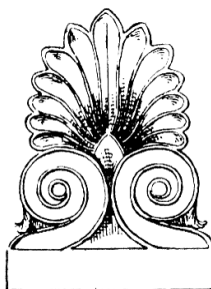
Most of the relevant *in vivo* and clinical studies support the idea that adjunctive inhaled colistin could be beneficial in ventilator-associated pneumonia, in terms of clinical improvement and microbiological eradication. There is however substantial heterogeneity between these studies as regards to the mode of administration of inhaled colistin, the dosage used, other concomitant antibiotics, and the susceptibility profile of the causative pathogens.

### **Conclusions**

The use of inhaled colistin, as adjunctive to intravenous colistin, in ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria appears to be associated with a higher likelihood of clinical cure, without evidence for improved survival. These findings merit further investigation in randomized clinical trials on the safety and efficacy of inhaled colistin.

## ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

1. **Korbila IP**, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Nikita D, Samonis G, Falagas ME. Inhaled colistin as adjunctive therapy to intravenous colistin for the treatment of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia: a comparative cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2010 Aug;16(8):1230-6. PubMed PMID: 19732088.
2. Samonis G, **Korbila IP**, Maraki S, Michailidou I, Vardakas KZ, Kofteridis D, Dimopoulou D, Gkogkozotou VK, Falagas ME. Trends of isolation of intrinsically resistant to colistin Enterobacteriaceae and association with colistin use in a tertiary hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014 Sep;33(9):1505-10. PubMed PMID: 24798249.
3. Falagas ME, **Korbila IP**, Karageorgopoulos DE. Probiotics for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Expert Rev Respir Med.* 2010 Oct;4(5):567-71. PubMed PMID: 20923336.
4. Falagas ME, Sideri G, **Korbila IP**, Vouloumanou EK, Papadatos JH, Kafetzis DA. Inhaled colistin for the treatment of tracheobronchitis and pneumonia in critically ill children without cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2010 Nov;45(11):1135-40. PubMed PMID: 20658485.
5. 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 May;103(5):707-13. PubMed PMID: 19118994.



# Inhaled colistin as adjunctive therapy to intravenous colistin for the treatment of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia: a comparative cohort study

I. P. Korbila<sup>1</sup>, A. Michalopoulos<sup>1,2</sup>, P. I. Rafailidis<sup>1,3</sup>, D. Nikita<sup>4</sup>, G. Samonis<sup>5</sup> and M. E. Falagas<sup>1,3,6</sup>

1) Alfa Institute of Biomedical Sciences (AIBS), 2) Intensive Care Unit, Henry Dunant Hospital, 3) Department of Medicine, Henry Dunant Hospital, 4) Department of Microbiology, Henry Dunant Hospital, Athens, Greece, 5) Department of Medicine, University Hospital of Heraklion, Heraklion, Greece and 6) Department of Medicine, Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA

## Abstract

Ventilator-associated pneumonia (VAP) as a result of multidrug-resistant Gram-negative bacteria has contributed to the revival of the use of intravenous (i.v.) colistin. However, the additional administration of inhaled colistin for VAP is controversial. We performed a retrospective cohort study of patients with microbiologically documented VAP who received i.v. colistin with or without inhaled colistin. Seventy-eight patients with VAP received i.v. plus inhaled colistin, whereas 43 patients received i.v. colistin alone. The mean  $\pm$  SD daily dosage of i.v. colistin was  $7.0 \pm 2.4$  and  $6.4 \pm 2.3$  million international units (IU), respectively ( $p$  0.13); the average daily dosage of inhaled colistin was  $2.1 \pm 0.9$  million IU. The outcome of infection was cure for 62/78 (79.5%) patients who received i.v. plus inhaled colistin vs. 26/43 (60.5%) patients who received i.v. colistin alone ( $p$  0.025); all-cause in-hospital mortality was 31/78 (39.7%) vs. 19/43 (44.2%), respectively ( $p$  0.63); all-cause intensive care unit (ICU) mortality was 28/78 (35.9%) vs. 17/43 (39.5%), respectively ( $p$  0.92). The use of inhaled colistin was independently associated with the cure of VAP in a multivariable analysis (OR 2.53, 95% CI 1.11–5.76). Independent predictors of mortality were a higher APACHE II score (OR 1.12, 95% CI 1.04–1.20), presence of malignancy (OR 4.11, 95% CI 1.18–14.23) and lower daily dosage of i.v. colistin (OR 0.81, 95% CI 0.68–0.96). The outcome of VAP was better in patients who received inhaled colistin with i.v. colistin than those who received i.v. colistin alone. There was no difference in all-cause in-hospital and ICU mortality between the two groups. Randomized controlled trials are needed to evaluate further the role of inhaled colistin in VAP.

**Keywords:** *Acinetobacter*, critical illness, *Klebsiella*, multiple drug resistance, nosocomial pneumonia, *Pseudomonas*

**Original Submission:** 17 February 2009; **Revised Submission:** 10 July 2009; **Accepted:** 18 August 2009

Editor: G Greub

**Article published online:** 2 September 2009

*Clin Microbiol Infect* 2010; **16**: 1230–1236

10.1111/j.1469-0691.2009.03040.x

**Corresponding author and reprint requests:** Matthew E. Falagas, Alfa Institute of Biomedical Sciences (AIBS), 9 Neapoleos Street, 15 123, Marousi, Greece  
**E-mail:** m.falagas@aibs.gr

## Introduction

Ventilator-associated pneumonia (VAP) is the most common nosocomial infection in the intensive care unit (ICU) setting [1]. Among the pathogens implicated in the pathogenesis of VAP, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* are the predominant species and, together with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, account for the highest attributable

mortality [2]. Timely administration of appropriate antibiotic therapy contributes to better clinical outcomes of VAP [3].

Increasingly recently, strains of *P. aeruginosa* and *A. baumannii*, and other Gram-negative bacteria such as *Klebsiella pneumoniae*, exhibit co-resistance to almost all antibiotic classes, including carbapenems [4,5]. Considering that there are few new antimicrobials for multidrug resistant (MDR) Gram-negative bacteria in development [6], attention has been focused on the potential use of the old antibiotic colistin to treat infections caused by resistant strains [7,8].

Colistin acts in a way that does not promote cross-resistance and is unlikely to be associated with the rapid selection of resistant strains [9]. Administration of intravenous (i.v.) colistin in patients with ICU-acquired infections caused by MDR Gram-negative bacteria has shown a favourable clinical



outcome [10–12]. Inhaled colistin has been used successfully for over 20 years to prevent and cure pulmonary infections as a result of *P. aeruginosa* in patients with cystic fibrosis [13]. There are very few data available addressing whether inhaled colistin is effective for the treatment of nosocomial pneumonia and particularly VAP [14,15].

Considering the high mortality of VAP, it is important to know whether inhaled colistin confers an additive treatment benefit to standard treatment. To address this issue, we retrospectively analyzed the outcome of VAP caused by MDR Gram-negative pathogens in patients treated with the combination of i.v. plus inhaled colistin compared to i.v. colistin alone, regardless of concomitant treatment with other classes of antibiotics.

## Materials and Methods

Data for this retrospective analysis were collected for patients hospitalized between May 2005 and August 2007 at 'Henry Dunant' Hospital, a 450-bed tertiary-care centre in Athens, Greece. Ethical approval for the study had been granted from the hospital's review board.

### Study design

All patients who had received colistin (Colomycin®, Forest Laboratories, Kent, UK, or Colistin®, Norma, Athens, Greece) were identified from the database of the hospital's central pharmacy and all available relevant medical records were retrieved for analysis. One milligram of the colistin formulations used corresponds to 12 500 international units (IU) (Forest Laboratories) or 13 333 IU (Norma).

Patients were included in the study if they had a diagnosis of microbiologically documented VAP and received colistin administered either i.v. or i.v. in combination with inhaled colistin. Received i.v. colistin must have been given for at least 3 days and inhaled colistin for at least 3 days or more than 50% of the duration of the treatment with i.v. colistin. Colistin therapy (either i.v. or inhaled) must have been initiated within a period of 5 days before or after the day of the culture specimen that yielded the pathogen responsible for VAP (index culture). Days of treatment with other co-administered antibiotics were calculated from the day of the index culture until the end of colistin treatment (i.v. or inhaled, whichever was longer). In mechanically-ventilated patients, inhaled colistin was delivered by means of the Siemens Servo Ventilator 300 (Siemens-Elma AB, Solna, Sweden). In spontaneously breathing patients, 1000 000 IU of colistin were added to 4 mL of normal saline and the solution was inhaled with 8 L/min oxygen flow and inhaled via a face mask.

### Microbiological assays

All patients must have had a positive culture of a Gram-negative pathogen susceptible to colistin and no more than two other antibiotic classes from tracheobronchial secretions or bronchoalveolar lavage fluid. Routine laboratory *in vitro* susceptibility testing to commonly used antibiotics was performed with the automated broth microdilution method (Vitek 2, (bioMérieux, Hazelwood, MO, USA). Susceptibility to tigecycline was not evaluated because this agent was not available for clinical use during most of the study period. The susceptibility of *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, and *K. pneumoniae* isolates to colistin was determined by the the colistin Etest strip method (AB Biodisk, Solna, Sweden) on Mueller–Hinton agar inoculated with bacteria suspension equivalent to 0.5 McFarland standard, as recommended by the manufacturer [16]. Isolates were designated as being susceptible to colistin if the MIC was less than or equal to 2 mg/L; otherwise, they were considered as resistant.

### Collection and extraction of data

Baseline patient demographic data were recorded and tabulated. Data were collected on transfusion of blood components and other special treatments up until the isolation of the Gram-negative pathogen responsible for VAP. Data on renal replacement therapy and surgical interventions including the placement of a foreign body were collected until the day that colistin treatment was introduced.

Data on hospitalization and any other antimicrobial treatment for the 3 months before the studied admission were collected, as well as information on co-morbidities such as diabetes mellitus, cancer, haematological, liver, respiratory, cardiovascular; urinary, nervous diseases, HIV infection and acute or chronic renal failure.

For all patients included in the study, the time of mechanical ventilation, tracheal intubation, tracheostomy tube, placement of a bladder or central venous catheter or nasogastric tube, and administration of parenteral nutrition was calculated. The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score on admission to the ICU was calculated. The performance of invasive procedures such as bronchoscopy, nephrostomy, gastrostomy, colostomy, cystoscopy and placement of a pigtail catheter was noted.

### Definition of infection and outcomes

VAP was defined according to the criteria of the American Thoracic Society Consensus Conference on VAP; specifically, by the presence of: fever greater than 38°C with no other recognized cause; leucopenia (<4 000 white blood cells/mm<sup>3</sup>) or leukocytosis (≥12 000 white blood cells /mm<sup>3</sup>); purulent

tracheal secretions; and new and persistent infiltrate on chest X-ray, in patients being on mechanical ventilation support for at least 48 h. All episodes of VAP should have been documented by quantitative cultures and microscopic examination of lower respiratory tract secretions [17].

The evaluated outcomes were the outcome of the infection, all-cause in-hospital mortality, and all-cause ICU mortality. The outcome of the infection was classified as resolution (cure) or no resolution (stable condition or deterioration). The resolution of the infection was defined by the normalization of body temperature and tracheal secretions, together with a return to baseline of the white blood cell count and the C-reactive protein level, and the improvement in chest X-ray appearances, by the end of colistin treatment.

#### Statistical analysis

Variables were evaluated for normality of distribution by the use of the Kolmogorov–Smirnov test. The distribution of normally distributed variables between treatment groups was compared using Student's *t*-test. For non-normally distributed variables, the chi-square or Mann–Whitney signed rank test was used for dichotomous or continuous variables, respectively. Variables significantly associated with the studied outcomes in the bivariable analyses were entered in a multivariable backward, stepwise, logistic regression model. For all tests, a two-tailed  $p \leq 0.05$  was considered as statistically significant. The analyses were performed using the statistical software SPSS, version 15.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).

## Results

#### Identified cases

We identified 205 patients who received i.v. colistin for more than 3 days for a microbiologically documented infection during the period May 2005 to August 2007 inclusive. Of these 205 patients, 55 were excluded from further analysis because they did not have a respiratory tract infection. We also excluded 29 additional patients for other reasons, including 15 with a colistin resistant pathogen, eight because their medical records were not available, and six who received inhaled colistin without concurrent i.v. administration. Among the remaining 121 patients, 78 received i.v. plus inhaled colistin for the treatment of VAP, whereas 43 patients received i.v. colistin alone. Data for 42 of the 78 patients in the former group had previously been included in a prospective cohort study that investigated the effectiveness and safety of inhaled colistin as adjunctive treatment of patients with VAP [18]. However, for the purposes of

this comparative analysis, we re-reviewed the relevant medical records and collected additional data for this patient subset.

The mean  $\pm$  SD daily dose of inhaled colistin was  $2.1 \pm 0.9$  million IU. The great majority (91.0%) of the group of patients who received i.v. plus inhaled colistin started inhaled colistin within 4 days of the i.v. administration. Eighteen of the patients who received i.v. plus inhaled colistin were treated concurrently with other classes of antibiotics to which the causative pathogens were susceptible. Of these, nine patients were treated, with a carbapenem, five with an aminoglycoside, two with an aminoglycoside plus a carbapenem, one with a fluoroquinolone plus a carbapenem, and one with an antipseudomonal  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor. In the group of patients who received inhaled colistin only, five patients received other antibiotics to which the causative pathogens were susceptible, including three patients who were additionally treated with an aminoglycoside, one with a carbapenem, and one with an aminoglycoside plus a carbapenem.

#### Outcomes

Table 1 shows the demographic and clinical features of the studied patients and their outcomes. The bivariable analyses showed that blood transfusion, the duration of administration of i.v. colistin and infection with polymyxin-only susceptible Gram-negative pathogens were differently distributed between the two groups of patients. The outcome of infection was cure for 62/78 patients (79.5%) who received i.v. plus inhaled colistin vs. 26/43 patients (60.5%) who received i.v. colistin alone ( $p=0.025$ ). The use of inhaled colistin was the only independent variable significantly associated with the cure of VAP in the multivariable analysis (OR 2.53, 95% CI 1.11–5.76). In the subset of patients who did not receive any concomitant therapy with other microbiologically active agents, the outcome of infection was cure for 46/60 patients (76.7%) who received i.v. plus inhaled colistin vs. 22/38 patients (57.9%) who received i.v. colistin alone ( $p=0.049$ ).

All-cause in-hospital mortality was 31/78 (39.7%) patients who received i.v. plus inhaled colistin vs. 19/43 (44.2%) patients who received i.v. colistin alone ( $p=0.63$ ). All-cause ICU mortality was 28/78 (35.9%) vs. 17/43 (39.5%), respectively ( $p=0.69$ ).

In the subset of patients who did not receive concomitant treatment with microbiologically active agents, all-cause in-hospital mortality was 24/60 patients (40%) who received i.v. plus inhaled colistin vs. 18/38 patients (47.4%) who received i.v. colistin alone ( $p=0.47$ ). All deaths occurred within 30 days of the initiation of colistin treatment, except for four deaths (two in each group) that were noted beyond this period.

**TABLE 1.** Comparison of demographic and clinical characteristics, including outcomes, of patients with ventilator-associated pneumonia treated with colistin intravenous (i.v.) monotherapy and colistin i.v. in combination with inhaled colistin

	Colistin i.v. and inhaled (n = 78)	Colistin i.v. (n = 43)	p value
Demographic			
Age, years (mean ± SD)	59.2 ± 19.2	60.9 ± 15.7	0.89
Sex (male), n/N (%)	61/78 (78.2)	31/43 (72.1)	0.45
APACHE II score (mean ± SD)	17.4 ± 6	19.2 ± 7	0.15
Comorbidity, n/N (%)			
Malignancy	10/78 (12.8)	7/43 (16.3)	0.6
Cardiovascular	33/78 (42.3)	25/43 (58.1)	0.10
Pulmonary	17/78 (21.8)	9/43 (20.9)	0.91
Diabetes mellitus	20/78 (25.6)	10/43 (23.3)	0.77
Urogenital	7/78 (9)	8/43 (18.6)	0.12
Chronic renal failure	7/78 (9)	3/43 (7)	0.70
Hepatic	3/78 (3.8)	0/43 (0)	0.55
Haematological	8/78 (10.3)	4/43 (9.3)	0.87
Neurological	19/78 (24.4)	5/43 (11.6)	0.09
AIDS	1/78 (1.3)	0/43 (0)	0.46
Previous hospitalization, n/N (%)	15/78 (19.2)	8/43 (18.6)	0.93
Previous antibiotic use, n/N (%)	25/78 (32.1)	11/43 (25.6)	0.46
Duration of hospitalization until the first day of colistin treatment, days (mean ± SD)	16.6 ± 26.1	12 ± 8.3	0.72
Duration of ICU stay until the first day of colistin, days treatment (mean ± SD)	11.7 ± 8.7	11.3 ± 8.4	0.73
Duration of mechanical ventilation support until the first day of colistin treatment, days (mean ± SD)	8.9 ± 6.1	8.4 ± 6.5	0.54
Special treatments, n/N (%)			
Blood transfusion	52/78 (66.7)	36/43 (83.7)	<b>0.04</b>
Haemodialysis	11/78 (14.1)	8/43 (18.6)	0.51
Growth factors	8/78 (10.3)	6/43 (14)	0.54
Urinary catheter, n/N (%)	78/78 (100)	43/43 (100)	NA
Tracheostomy, n/N (%)	56/78 (71.8)	31/43 (72.1)	0.97
Bronchoscopy, n/N (%)	17/78 (21.8)	4/43 (9.3)	0.08
Antibiotic use after the initiation of colistin, days (mean ± SD)			
Antipseudomonal penicillin	2.5 ± 5.3	1.8 ± 2.9	0.97
Aminoglycosides	2.2 ± 4.4	2.1 ± 4.7	0.96
Fluoroquinolones	1.9 ± 3.7	1.7 ± 2.7	0.68
Carbapenems	11.1 ± 9.8	8.9 ± 5.8	0.34
Rifampicin	0.6 ± 2	0.2 ± 1	0.28
Treatment with additional active antibiotics	18/78 (23.1)	5/43 (11.6)	0.124
Intravenous colistin, days (mean ± SD)	16.9 ± 9.8	13.7 ± 11.2	<b>0.013</b>
Dosage of i.v. colistin, IU (mean ± SD)	(7.0 ± 2.4) × 10 <sup>6</sup>	(6.4 ± 2.3) × 10 <sup>6</sup>	0.13
Responsible pathogen, n/N (%)			
<i>Acinetobacter baumannii</i>	57/78 (73.1)	35/43 (81.4)	0.30
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	17/78 (21.8)	5/43 (11.6)	0.16
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4/78 (5.1)	3/43 (7)	0.68
Antimicrobial susceptibility, n/N (%)			
Polymyxin-only susceptible	37/78 (47.4)	31/43 (72.1)	<b>0.009</b>
Outcomes, n/N (%)			
Infection outcome (cure)	62/78 (79.5)	26/43 (60.5)	<b>0.025</b>
Mortality	31/78 (39.7)	19/43 (44.2)	0.63
ICU mortality	28/78 (35.9)	17/43 (39.5)	0.69

ICU, intensive care unit; IU, international units.

The toxicity of colistin was not specifically assessed in the present study. However, no serious adverse events of inhaled colistin, such as bronchoconstriction, were recorded.

Table 2 shows the demographic and clinical features of the patients who died compared to those who survived. The bivariable analysis showed that older age, greater APACHE II score, the presence of malignancy, haemodialysis treatment, and a lower daily dosage of i.v. colistin were associated with higher mortality. These variables, along with the type of colistin treatment (i.v. plus inhaled vs. i.v. alone), were entered into a multivariable analysis. A higher APACHE II score (OR 1.12, 95% CI 1.04–1.20), the presence of malignancy (OR 4.11, 95% CI 1.18–14.23) and a lower daily

dosage of i.v. colistin (OR per million IU 0.81, 95% CI 0.68–0.96) remained statistically significant predictors of mortality in this model.

## Discussion

The present study demonstrated that the infection outcome of VAP caused by MDR strains of Gram-negative pathogens was better in patients who received inhaled colistin along with i.v. colistin vs. i.v. colistin alone. The use of inhaled colistin was an independent predictor of cure of VAP. However, there was no difference in all-cause in-hospital

**TABLE 2. Predictors of mortality (univariate analysis)**

	Died (n = 50)	Survived (n = 71)	p value
<b>Demographic</b>			
Age, years (mean ± SD)	64.4 ± 15.7	56.6 ± 18.9	<b>0.028</b>
Sex (male), n/N (%)	39/50 (78)	53/71 (74.6)	0.67
APACHE II score (mean ± SD)	20.5 ± 6.2	16.3 ± 6.0	<b>0.001</b>
<b>Comorbidity, n/N (%)</b>			
Malignancy	12/50 (24)	5/71 (7)	<b>0.008</b>
Cardiovascular	29/50 (58)	29/71 (40.8)	0.06
Pulmonary	12/50 (24)	14/71 (19.7)	0.57
Diabetes mellitus	16/50 (32)	14/71 (19.7)	0.12
Urogenital	7/50 (14)	8/71 (11.3)	0.65
Chronic renal failure	6/50 (12)	4/71 (5.6)	0.21
Hepatic	1/50 (2)	2/71 (2.8)	0.78
Haematological	7/50 (14)	5/71 (7)	0.21
Neurological	8/50 (16)	16/71 (22.5)	0.38
AIDS	0/50 (0)	1/71 (1.4)	0.40
Previous hospitalization, n/N (%)	11/50 (22)	12/71 (16.9)	0.48
Previous antibiotic use, n/N (%)	18/50 (36)	18/71 (25.4)	0.21
Duration of hospitalization until the first day of colistin treatment, years (mean ± SD)	17.5 ± 29.0	13.2 ± 21.6	0.31
Duration of ICU stay until the first day of colistin treatment, years (mean ± SD)	11.9 ± 8.5	11.3 ± 8.7	0.66
Duration of mechanical ventilation support until the first day of colistin treatment, years (mean ± SD)	9.3 ± 5.9	8.4 ± 6.5	0.32
<b>Special treatments, n/N (%)</b>			
Blood transfusion	39/50 (78)	49/71 (69)	0.27
Haemodialysis	13/50 (26)	6/71 (8.5)	<b>0.009</b>
Growth factors	9/50 (18)	5/71 (7)	0.06
Urinary catheter, n/N (%)	50/50 (100)	71/71 (100)	NA
Tracheostomy, n/N (%)	38/50 (76)	49/71 (69)	0.4
Bronchoscopy, n/N (%)	11/50 (22)	10/71 (14.1)	0.26
<b>Antibiotic use after the initiation of colistin, days (mean ± SD)</b>			
Antipseudomonal penicillin	2.0 ± 3.5	2.4 ± 5.2	0.80
Aminoglycosides	2.3 ± 4.2	2.0 ± 4.7	0.27
Fluoroquinolones	1.6 ± 2.7	2.0 ± 3.8	0.66
Carbapenems	10.4 ± 10.2	10.3 ± 7.3	0.58
Rifampicin	0.5 ± 1.8	0.4 ± 1.6	0.57
Intravenous colistin, days (mean ± SD)	14.5 ± 8.5	16.7 ± 11.5	0.50
Dosage of i.v. colistin, IU (mean ± SD)	(5.9 ± 2.3) × 10 <sup>6</sup>	(7.4 ± 2.2) × 10 <sup>6</sup>	<b>0.001</b>
<b>Responsible pathogen, n/N (%)</b>			
<i>Acinetobacter baumannii</i>	34/50 (68)	58/71 (81.7)	0.08
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13/50 (26)	9/71 (12.7)	0.06
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3/50 (6)	4/71 (5.6)	0.93
<b>Antimicrobial susceptibility, n/N (%)</b>			
Polymyxin-only susceptible	32/50 (64)	36/71 (50.7)	0.15
<b>Outcomes, n/N (%)</b>			
Infection outcome (cure)	17/50 (34)	71/71 (100)	<b>0.001</b>
Colistin use (i.v. plus inhaled)	31/50 (62)	47/71 (66.2)	0.64

ICU, intensive care unit; IU, international units.

mortality and all-cause ICU mortality between the two groups.

It is important to determine whether inhaled antibiotics can improve the outcome of VAP [19]. It has been assumed that the delivery of antibacterials directly to the site of infection is clinically beneficial by increasing topical drug levels [20,21]. Inhaled antibiotics such as tobramycin, amikacin and colistin have mainly been used to treat patients with cystic fibrosis with generally favourable results [22,23].

In the present study, patients in the i.v. plus inhaled colistin group received i.v. colistin for a longer period of time than patients in the i.v. colistin alone group (Table 1). Because more patients in the i.v. plus inhaled colistin group showed clinical improvement, it is plausible that these patients received the full course of treatment for VAP

caused by nonfermentative Gram-negative pathogens, which is approximately 2–3 weeks [24].

Furthermore, patients in the i.v. colistin alone group were more likely to be infected by polymyxin-only susceptible pathogens compared to those in the i.v. plus inhaled colistin group. This may reflect a more protracted clinical course prior to the index episode of VAP. However, the proportion of patients who received treatment with other microbiologically active agents did not differ significantly between the two colistin treatment groups.

The present study demonstrated no difference in all-cause in-hospital and ICU mortality between patients who received inhaled plus i.v. colistin and those who received i.v. colistin alone. A relatively high mortality is expected for such patients as a result of serious co-morbidity [25]; APACHE II

score and malignancy were predictors of mortality in our cohort.

Colistin is recommended in the latest guidelines of the American Thoracic Society as a last therapeutic resort for the treatment of VAP and is usually administered in patients with the most severe clinical condition [3]. Some studies have shown that the administration of inhaled colistin should not be accompanied with a decrease in the dosage of i.v. administered colistin, which may be performed to prevent dose-related toxicity, particularly nephrotoxicity [26]. Similarly, in our cohort of patients, a lower i.v. colistin daily dosage was independently related to higher mortality.

The present study has some limitations. Inhaled colistin was usually administered via conventional nebulizers, which do not control the particle size, and therefore the actual amount of the drug delivered to the lungs could not be accurately estimated [27,28]. In addition, the present study has the inherent limitations of a retrospective analysis. However, this is the only comparative evidence available so far that addresses the issue of the usefulness of inhaled colistin for VAP.

In conclusion, the present study demonstrated a better outcome in the treatment of VAP as a result of MDR Gram-negative pathogens when inhaled colistin was used in combination with i.v. colistin compared to i.v. colistin alone. There was no difference with respect to all-cause in-hospital and ICU mortality between the two groups. Well-designed randomized controlled trials are needed to verify the additional benefits of inhaled colistin in this setting.

## Transparency Declaration

The authors declare that there are no sources of funding for the present study. Matthew E. Falagas has received speaker honoraria from Merck, Wyeth, AstraZeneca, Cipla, and Grunenthal. All other authors declare that they have no conflict of interest.

## References

- Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European prevalence of infection in intensive care (epic) study. Epic international advisory committee. *JAMA* 1995; 274: 639–644.
- Rello J, Sa-Borges M, Correa H, Leal SR, Baraibar J. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 608–613.
- American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388–416.
- Jones ME, Draghi DC, Thornsberry C, Karlowsky JA, Sahn DF, Wenzel RP. Emerging resistance among bacterial pathogens in the intensive care unit – a European and North American surveillance study (2000–2002). *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2004; 3: 14.
- Reinert RR, Low DE, Rossi F, Zhang X, Wattal C, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among organisms from the Asia/Pacific rim, Europe and Latin and North America collected as part of test and the in vitro activity of tigecycline. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 1018–1029.
- Talbot GH. What is in the pipeline for Gram-negative pathogens? *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008; 6: 39–49.
- Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1333–1341.
- Karageorgopoulos DE, Falagas ME. Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 751–762.
- Rios FG, Luna CM, Maskin B et al. Ventilator-associated pneumonia due to colistin susceptible-only microorganisms. *Eur Respir J* 2007; 30: 307–313.
- Kalleh H, Bahloul M, Hergafi L et al. Colistin as a salvage therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant bacteria in the ICU. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28: 366–369.
- Li J, Nation RL, Milne RW, Turnidge JD, Coulthard K. Evaluation of colistin as an agent against multi-resistant Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25: 11–25.
- 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: 138–146.
- Ratjen F, Rietschel E, Kasel D et al. Pharmacokinetics of inhaled colistin in patients with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 306–311.
- 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: 754–757.
- 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: 328–330.
- Goldstein FW, Ly A, Kitzis MD. Comparison of estest with agar dilution for testing the susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* and other multidrug-resistant bacteria to colistin. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 1039–1040.
- Rea-Neto A, Youssef NC, Tuche F et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a systematic review of the literature. *Crit Care* 2008; 12: R56.
- Michalopoulos A, Fotakis D, Virtzili 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: 407–412.
- Linden PK, Paterson DL. Parenteral and inhaled colistin for treatment of ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 2006; 43 (Suppl 2): S89–94.
- Ioannidou E, Siempos II, Falagas ME. Administration of antimicrobials via the respiratory tract for the treatment of patients with nosocomial pneumonia: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 1216–1226.
- Lesho E. Role of inhaled antibacterials in hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2005; 3: 445–451.
- Canton R, Cobos N, de Gracia J et al. Antimicrobial therapy for pulmonary pathogenic colonisation and infection by *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 690–703.

23. Sermet-Gaudelus I, Le Cocguic Y, Ferroni A *et al*. Nebulized antibiotics in cystic fibrosis. *Paediatr Drugs* 2002; 4: 455–467.
24. Chastre J, Wolff M, Fagon JY *et al*. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 2588–2598.
25. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Kollef MH. A comparative analysis of patients with early-onset vs late-onset nosocomial pneumonia in the ICU setting. *Chest* 2000; 117: 1434–1442.
26. Michalopoulos A, Falagas ME. Colistin and polymyxin b in critical care. *Crit Care Clin* 2008; 24: 377–391, x.
27. Dhand R, Sohal H. Pulmonary drug delivery system for inhalation therapy in mechanically ventilated patients. *Expert Rev Med Devices* 2008; 5: 9–18.
28. Georgopoulos D, Mouloudi E, Kondili E, Klimathianaki M. Bronchodilator delivery with metered-dose inhaler during mechanical ventilation. *Crit Care* 2000; 4: 227–234.

# Trends of isolation of intrinsically resistant to colistin Enterobacteriaceae and association with colistin use in a tertiary hospital

G. Samonis · I. P. Korbila · S. Maraki · I. Michailidou ·  
K. Z. Vardakas · D. Kofteridis · D. Dimopoulou ·  
V. K. Gkogkozotou · M. E. Falagas

Received: 14 January 2014 / Accepted: 20 March 2014 / Published online: 15 April 2014  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

**Abstract** The objective of this investigation was to evaluate the association between colistin consumption and the isolation of intrinsically resistant to colistin Enterobacteriaceae (IRCE) in a university hospital in Crete, Greece. The database of the microbiological laboratory was reviewed retrospectively during 2006–2010. All positive cultures for IRCE were retrieved. We assessed the total consumption of colistin in medical, surgical, and intensive care units (ICUs). A total of 1,304 single-patient IRCE isolates were recorded. Of these, 466 (35.7%) were hospital-acquired, while 838 (64.3%) were community-acquired. *Proteus* spp. accounted for 72% of them, *Serratia* spp. for 16.6%, *Morganella morganii* for 8.4%, and *Providencia* spp. for 3%. Urine (44.8%), pus (20.4%), and lower respiratory tract specimens (12.8%) accounted for the majority of specimens. IRCE isolated during the first half (2006 to 1st semester of 2008) and second half

(2nd semester of 2008 to 2010) of the study period accounted for 5.8% and 7.4% of Gram-negative isolates, respectively ( $p < 0.001$ ). Colistin consumption was not different in the two periods in the hospital, but in the ICU, it was higher in the second half of the study period ( $p = 0.013$ ). Colistin consumption was associated with the isolation of hospital-acquired IRCE ( $p = 0.037$ ); a trend was noted between colistin consumption and the isolation of IRCE in the ICU ( $p = 0.057$ ). In this study, colistin consumption was associated with the isolation of hospital-acquired IRCE. The use of colistin increased in the ICU during the study period. Prudent use of colistin is essential for the prevention of nosocomial outbreaks due to resistant IRCE.

G. Samonis · D. Kofteridis · D. Dimopoulou  
Department of Internal Medicine, University of Crete, Heraklion,  
Greece

I. P. Korbila · I. Michailidou · K. Z. Vardakas · M. E. Falagas (✉)  
Alfa Institute of Biomedical Sciences (AIBS), 9 Neapoleos Street,  
151 23 Marousi, Athens, Greece  
e-mail: m.falagas@aibs.gr

M. E. Falagas  
Department of Internal Medicine—Infectious Diseases, Iaso General  
Hospital, Iaso Group, Athens, Greece

S. Maraki  
Department of Clinical Microbiology, University Hospital of  
Heraklion, Heraklion, Crete, Greece

V. K. Gkogkozotou  
Department of Pharmacy, University of Crete, Heraklion, Greece

M. E. Falagas  
Department of Medicine, Tufts University School of Medicine,  
Boston, MA, USA

## Introduction

Among the Enterobacteriaceae, *Proteus* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp., and *Morganella morganii* are responsible for community-acquired infections, mostly those involving the urinary tract [1–3]. These organisms are also encountered in hospitals and can occasionally cause nosocomial outbreaks [4–6]. These bacteria tend to develop resistance to  $\beta$ -lactams through inducible or derepressed expression of AmpC  $\beta$ -lactamases [7, 8]. Additionally, they exhibit intrinsic resistance to polymyxins due to the presence of a cell envelope that prevents colistin from accessing the susceptible lipid target sites or changes in lipid A that account for reduced binding [9–12].

In Greek hospitals, the preponderance of resistant Gram-negative bacteria, along with the lack of available antibiotics with activity against such pathogens, necessitated the revival of colistin (polymyxin E) [13, 14]. Colistin is primarily used to treat infections caused by carbapenem-resistant bacteria. A major concern regarding the increasing use of colistin is the

For reprint orders, please contact [reprints@expert-reviews.com](mailto:reprints@expert-reviews.com)

EXPERT  
REVIEWS

# Probiotics for the prevention of ventilator-associated pneumonia

*Expert Rev. Resp. Med.* 4(5), 567–571 (2010)

Matthew E Falagas<sup>1,2,3</sup>,  
Ioanna P Korbila<sup>1</sup>  
and Drosos E  
Karageorgopoulos<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Alfa Institute of Biomedical Sciences (AIBS), 9 Neapoleos Street, 151 23 Marousi, Athens, Greece

<sup>2</sup>Department of Medicine, Henry Dunant Hospital, Athens, Greece

<sup>3</sup>Department of Medicine, Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA

<sup>†</sup>Author for correspondence:

Tel.: +30 694 611 0000

Fax: +30 210 683 9605

[m.falagas@aibs.gr](mailto:m.falagas@aibs.gr)

**Evaluation of:** Morrow LE, Kollef MH, Casale TB. Probiotic prophylaxis of ventilator-associated pneumonia: a blinded, randomized, controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* DOI: 10.1164/rccm.200912-1853OC (2010) (Epub ahead of print).

In a recently conducted randomized double-blind placebo-controlled trial, probiotics were compared with placebo in mechanically ventilated patients at risk for ventilator-associated pneumonia (VAP). Microbiologically documented VAP, *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colonization by pathogenic bacteria were less frequent in probiotic-treated patients. We used this opportunity to update a relevant meta-analysis of similar trials. Using a random-effects model, we found a nonsignificant trend towards a lower incidence of VAP in patients treated with a probiotic formulation versus controls (seven studies, 994 patients; pooled odds ratio: 0.60; 95% CI: 0.35–1.02); all-cause mortality did not differ (six studies, 786 patients; odds ratio: 0.84; 95% CI: 0.59–1.18).

**KEYWORDS:** artificial respiration • *Clostridium difficile* • critical illness • mechanical ventilation • nosocomial pneumonia • prebiotics • probiotics

We read with interest a recently published randomized double-blind placebo-controlled trial, by Morrow and colleagues regarding the administration of a *Lactobacillus* probiotic preparation for the prevention of ventilator-associated pneumonia (VAP) in at-risk mechanically ventilated patients [1].

Ventilator-associated pneumonia may be a sequela of prolonged endotracheal intubation and mechanical ventilation, accounting for substantial mortality, for a considerable percentage of intensive care unit (ICU) patients. Significant attention has been given to the prevention of VAP. Among the practice recommendations issued by the Society of Healthcare Epidemiology and the Infectious Diseases Society of America in 2008, reducing colonization of the aerodigestive tract through decontamination of the oropharynx and the digestive tract are considered as potentially useful practices [2]. To avoid the use of antibiotics administered either topically or systemically for this purpose, non-antibiotic agents such as probiotics, prebiotics or synbiotics have recently attracted significant attention regarding their potential usefulness.

Prebiotics are considered to promote the growth of beneficial bacteria in the bowel, while probiotics are living microorganisms with potential benefits for the human host, and synbiotics represent a combination of both pre- and probiotics. The rationale behind the use of probiotics is thought to be the suppression of the growth of pathogenic bacteria in the digestive tract, while lately purely immunomodulatory effects have been attributed to them. In this respect, probiotics have been studied for the prevention of various infectious syndromes by pathogenic bacteria, and even for the treatment of some of them.

## Summary of methods & results

In their recently published study, Morrow and colleagues have reported favorable data for the use of a *Lactobacillus* probiotic strain for the prevention of VAP in critically ill patients at high risk for the incidence of VAP [1]. Specifically, the authors performed a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. Patients enrolled were adults with a high probability (at least 95%) to require mechanical ventilation via an endotracheal tube for at least 72 h, as judged



# Inhaled Colistin for the Treatment of Tracheobronchitis and Pneumonia in Critically Ill Children Without Cystic Fibrosis

Matthew E. Falagas, MD, MSc, DSc,<sup>1,2,3\*</sup> Georgia Sideri, MD,<sup>4</sup> Ioanna P. Korbila, MD,<sup>1</sup> Evridiki K. Vouloumanou, MD,<sup>1</sup> John H. Papadatos, MD, PhD,<sup>4</sup> and Dimitris A. Kafetzis, MD, PhD<sup>5</sup>

**Summary.** Data regarding the role of inhaled colistin in critically ill pediatric patients without cystic fibrosis are scarce. Three children (one female), admitted to the intensive care unit (ICU) of a tertiary-care pediatric hospital in Athens, Greece, during 2004–2009 received inhaled colistin as monotherapy for tracheobronchitis (two children), and as adjunctive therapy for necrotizing pneumonia (one child). Colistin susceptible *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* were isolated from the cases' bronchial secretions specimens. All three children received inhaled colistin at a dosage of 75 mg diluted in 3 ml of normal saline twice daily (1,875,000 IU of colistin daily), for a duration of 25, 32, and 15 days, respectively. All three children recovered from the infections. Also, a gradual reduction, and finally total elimination of the microbial load in bronchial secretions was observed during inhaled colistin treatment in the reported cases. All three cases were discharged from the ICU. No bronchoconstriction or any other type of toxicity of colistin was observed. In conclusion, inhaled colistin was effective and safe for the treatment of two children with tracheobronchitis, and one child with necrotizing pneumonia. Further studies are needed to clarify further the role of inhaled colistin in pediatric critically ill patients without cystic fibrosis. **Pediatr Pulmonol.** 2010; 45:1135–1140. © 2010 Wiley-Liss, Inc.

**Key words:** Gram-negative infections; polymyxins; *Pseudomonas*; *Acinetobacter*; intensive care unit.

**Funding source:** none reported.

## INTRODUCTION

The use of inhaled antibiotics for the prevention and treatment of difficult-to-treat infections of the respiratory tract has been investigated over the past years. Inhaled tobramycin and colistin are recommended as an early eradication and maintenance therapy in patients with cystic fibrosis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection.<sup>1–3</sup> Inhaled pentamidine is suggested as an alternative prophylactic regimen against *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in immunocompromised patients.<sup>4</sup> Inhaled ribavirin is also used to treat severe infections of the lower respiratory tract, caused by respiratory syncytial virus (RSV), in children.<sup>5</sup> Inhaled zanamivir is considered to be effective for the treatment of influenza infection and the prevention of influenza outbreaks.<sup>6,7</sup>

The strategy of antimicrobial drug delivery through inhalation has been tested in adult and children population. Specifically, regarding colistin, several studies in adult and pediatric patients with cystic fibrosis have investigated the role of inhaled colistin to eradicate *P. aeruginosa*, which chronically colonizes the respiratory tract, as well as its adverse events.<sup>8–11</sup> Patients on mechanical ventilation constitute a high-risk group for difficult-to-treat respiratory infections, including

both ventilator-associated tracheobronchitis (VAT) and ventilator-associated pneumonia (VAP).<sup>12,13</sup> Recent data provide preliminary evidence of inhaled colistin's value to cure difficult-to-treat infections of the respiratory tract

<sup>1</sup>Alfa Institute of Biomedical Sciences (AIBS), Athens, Greece.

<sup>2</sup>Department of Medicine, Henry Dunant Hospital, Athens, Greece.

<sup>3</sup>Department of Medicine, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts.

<sup>4</sup>Pediatric Intensive Care Unit, P. & A. Kyriakou Children's Hospital, Athens, Greece.

<sup>5</sup>Second Department of Pediatrics, University of Athens, P. & A. Kyriakou Children's Hospital, Athens, Greece.

\*Correspondence to: Matthew E. Falagas, MD, MSc, DSc, Alfa Institute of Biomedical Sciences (AIBS), 9 Neapoleos Street, 151 23 Marousi, Athens, Greece. E-mail: m.falagas@aibs.gr

Received 1 February 2010; Revised 19 March 2010; Accepted 13 April 2010.

DOI 10.1002/ppul.21302

Published online 23 July 2010 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com).



available at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



journal homepage: [www.elsevier.com/locate/rmed](http://www.elsevier.com/locate/rmed)



# Inhaled colistin as monotherapy for multidrug-resistant gram (–) nosocomial pneumonia: A case series

Matthew E. Falagas<sup>a,b,c,\*</sup>, Ilias I. Siempos<sup>a</sup>, Petros I. Rafailidis<sup>a,b</sup>,  
Ioanna P. Korbila<sup>a</sup>, Eleni Ioannidou<sup>a</sup>, Argyris Michalopoulos<sup>a,d</sup>

<sup>a</sup> Alfa Institute of Biomedical Sciences (AIBS), Athens, Greece

<sup>b</sup> Department of Medicine, Henry Dunant Hospital, Athens, Greece

<sup>c</sup> Department of Medicine, Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA

<sup>d</sup> Critical Care Department, Henry Dunant Hospital, Athens, Greece

Received 29 April 2008; accepted 30 November 2008

Available online 31 December 2008

## KEYWORDS

ICU-acquired pneumonia;  
Ventilator-associated pneumonia;  
Polymyxin;  
*Acinetobacter baumannii*;  
*Pseudomonas aeruginosa*

## Summary

**Background:** Reports of patients with polymyxin-only susceptible gram-negative nosocomial pneumonia treated with inhaled, but without concurrent intravenous, colistin are rare.

**Methods:** Patients admitted in a tertiary 450-bed tertiary care centre during the period 05/01/2005–05/31/2007 and receiving colistin through nebulization, but not systemically, were included in this retrospective case series.

**Results:** Five patients (three with ventilator-associated pneumonia and two with nosocomial pneumonia) received colistin through nebulization without concomitant intravenous colistin. The isolated pathogens were *Acinetobacter baumannii* (three cases), *Pseudomonas aeruginosa* (one case) and the combination of *Klebsiella pneumoniae*, *A. baumannii* and *P. aeruginosa* (one case). They were susceptible only to colistin (three cases) or to colistin and gentamicin (two cases). Intravenous antimicrobial agents given concurrently were piperacillin/tazobactam, meropenem, ceftriaxone and ciprofloxacin; isolated pathogens were resistant to these agents. Four (80%) out of the five patients were cured, survived and were discharged. One patient died. No colistin-related adverse event was observed.

**Conclusions:** The experience from this case series and other relevant recent reports suggest that treatment of pneumonia due to polymyxin-only susceptible gram-negative bacilli with inhaled colistin (without concurrent systemic administration) deserves further careful investigation.

© 2008 Elsevier Ltd. All rights reserved.

\* Corresponding author. Alfa Institute of Biomedical Sciences (AIBS), 9 Neapoleos Street, 15123 Marousi, Athens, Greece. Tel.: +30 694 611 0000; fax: +30 210 683 9605.

E-mail address: [m.falagas@aibs.gr](mailto:m.falagas@aibs.gr) (M.E. Falagas).