

Μετεκπαιδευτικά μαθήματα Φαρμακευτικής  
2 Δεκεμβρίου 2010

# Γλυκοπεπτίδια – Λιποπεπτίδια - Κολιμικίνη



---

Σωτήρης Τσιόδρας  
Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος

# Βανκομυκίνη (vancomycin)

- Ανακαλύφθηκε το 1952
- *Streptomyces orientalis*
  - “Mississippi mud”
- Μηχανισμός δράσης
  - Αναστολή σύνθεσης του κυτταρικού τοιχώματος



# Φάσμα δράσεως

---

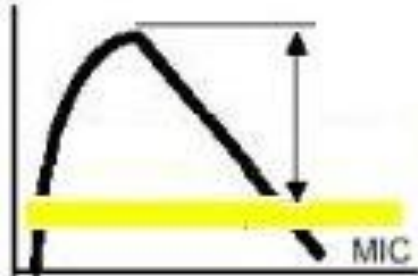
- Μόνο για Gram (+)
    - Κυρίως θεωρείτο φάρμακο εκλογής για MRSA
  - Φυσική αντοχή
    - Lactobacillus, Leuconostoc, Pediococcus, Erysipelothrix
-

# ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ: ΒΑΝΚΟΜΥΚΙΝΗ

- Μεγάλος όγκος κατανομής
- 7-21% στο ΕΝΥ επί φλεγμονής
- 20-30% στα οστά επί φλεγμονής
  
- Πρωτεΐνοσύνδεση 50-62%
- $t_{1/2}$ : 4-8h εάν κφ νεφρά
  
- Αποβολή 80-90% με σπειραματική διήθηση

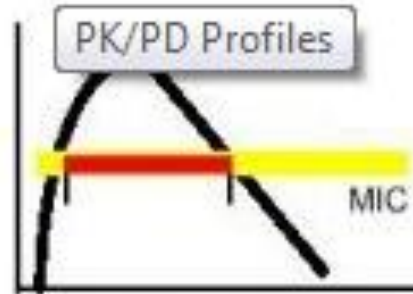
# Predictors of Bacterial Eradication: Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Profiles

*Peak/MIC*



- Aminoglycosides

*T > MIC*



- Beta-lactams  
- Clindamycin  
- Erythromycin  
- Linezolid

*24h-AUC/MIC*



- Azithromycin  
- Quinolones  
- Vancomycin

# ΓΛΥΚΟΠΕΠΤΙΔΙΑ: ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ (1)

- Ενδοκαρδίτιδα ή συστηματικές λοιμώξεις από MRSA ή *Enterococcus* spp ανθεκτικούς στην αμπικιλίνη σε ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ με ριφαμπικίνη/γενταμικίνη
- Νοσοκομειακή σήψη από MRSA
- Μηνιγγίτιδα από PenR *S.pneumoniae*
- Μηνιγγίτιδα του shunt από MRSE

# ΓΛΥΚΟΠΕΠΤΙΔΙΑ: ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ (2)

- Λοιμώξεις από *Corynebacterium JK*
- Μηνιγγίτιδα από *Flavobacterium meningosepticum*
- Ενδοφθαλμίτιδα από *Propionebacterium acnes*
- Προφύλαξη σε χειρουργικές επεμβάσεις
- *C. difficile*

# ΟΔΗΓΙΕΣ ΟΜΟΦΩΝΙΑΣ IDSA, ASHP, SIDP

## Δοσολογία Βανκομυκίνης για σοβαρές λοιμώξεις

- ❖ Δόση εφόδου: 25-30 mg/Kg (1-2h έγχυση)
- ❖ Δόση συντήρησης: 15-20 mg/Kg/8-12h

Ώστε ελάχιστα επίπεδα 15-20 µg/ml

**Στόχος:  $AUC/MIC > 400$**   
**Εφικτό μόνο όταν  $MIC \leq 1 \mu g/ml$**

*Rybak M et al. Am J Health-Syst Pharm. 2009; 66:82-98*



**ΣΕ ΠΟΙΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ  
ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΙΝΕΤΑΙ  
ΕΛΕΓΧΟΣ ΕΠΙΠΕΔΩΝ  
ΒΑΝΚΟΜΥΚΙΝΗΣ;**



# Βέλτιστα επίπεδα trough για θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων

---

- βακτηριαιμία, ενδοκαρδίτιδα, οστεομυελίτιδα, μηνιγγίτιδα, νοσοκομειακή πνευμονία από ***S. aureus***,
- **διατήρηση trough επιπέδων βανκομυκίνης 15-20 mg/L» (Σύσταση IIB)**
- $AUC/MIC \geq 400$  στους περισσότερους ασθενείς αν  $MIC \leq 1 \text{ mg/L}$



# Βανκομυκίνη - Τοξικότητα

---

- Νεφροτοξικότητα (< 5%)
- Ωτοτοξικότητα (1-9 %)
- Πυρετός - ρίγος - θρομβοφλεβίτιδα
- Εξάνθημα - ηωσινοφιλία
- Ουδετεροπενία, Θρομβοπενία



## Βανκομυκίνη - Τοξικότητα

---

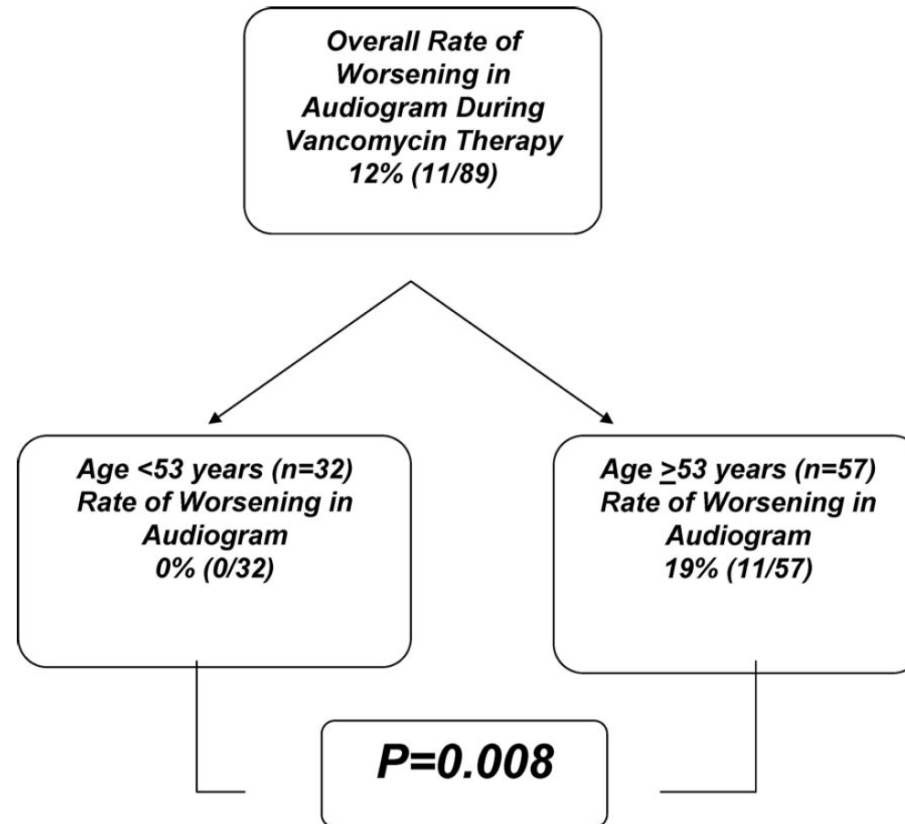
- “Red man” ή “red neck”  
ή
- “red person” syndrome
  - επίπτωση: 3.7-47%

# Vancomycin Ototoxicity: a Reevaluation in an Era of Increasing Doses<sup>∇</sup>

Avisheh Forouzesh,<sup>1</sup> Pamela A. Moise,<sup>2</sup> and George Sakoulas<sup>1,3\*</sup>

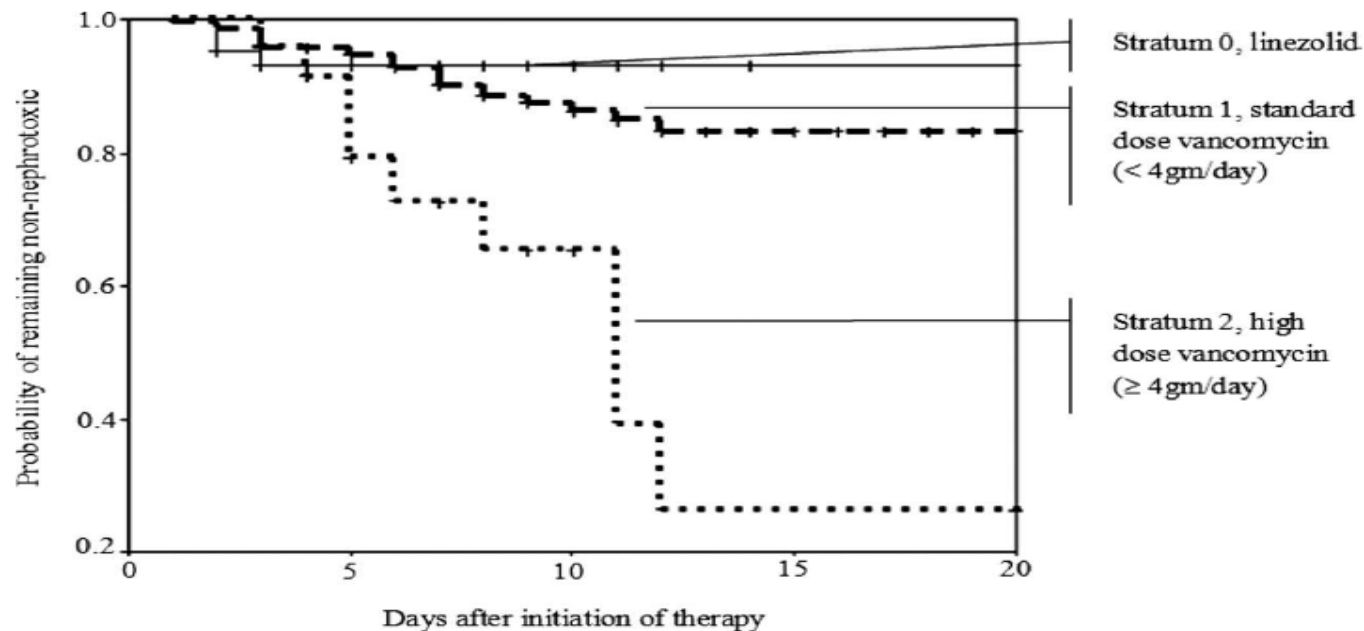
*Division of Infectious Diseases, New York Medical College, Valhalla, New York,<sup>1</sup> and University of the Pacific School of Pharmacy, Stockton,<sup>2</sup> and Department of Medicine, Sharp Memorial Hospital, San Diego,<sup>3</sup> California*

Received 12 August 2008/Returned for modification 3 October 2008/Accepted 29 October 2008



## Larger Vancomycin Doses (at Least Four Grams per Day) Are Associated with an Increased Incidence of Nephrotoxicity<sup>▽</sup>

Thomas P. Lodise,<sup>1,2\*</sup> Ben Lomaestro,<sup>3</sup> Jeffrey Graves,<sup>1</sup> and G. L. Drusano<sup>2</sup>  
*Albany College of Pharmacy, Albany, New York<sup>1</sup>; Ordway Research Institute, Albany, New York<sup>2</sup>; and Albany Medical Center Hospital, Albany, New York<sup>3</sup>*



Parameter	Adjusted odds ratio	95% Confidence interval	<i>P</i> value
Vancomycin at ≥4 g per day	4.4	1.7–11.8	0.003
Wt of ≤101.4 kg	3.4	1.5–7.9	0.004
CrCl level of ≤86.6 ml/min	3.7	1.2–11.5	0.020
ICU residence	2.2	1.1–4.6	0.045

<sup>a</sup> The overall *P* value (likelihood ratio test) was <0.0001.



*von Drygalski A et al. N Engl J Med 2007; 356: 904-10*

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

# Vancomycin-Induced Immune Thrombocytopenia

Annette Von Drygalski, M.D., Brian R. Curtis, M.S., Daniel W. Bougie, Ph.D.,  
Janice G. McFarland, M.D., Scott Ahl, B.S, Indra Limbu, M.D., Kely R. Baker, M.D.,  
and Richard H. Aster, M.D.



# Τεϊκοπλανίνη - Φάσμα

---

- Γενικά όμοιο με της βανκομυκίνης

- *vanB* εντερόκοκκοι

- *vanC* εντερόκοκκοι

- *Enterococcus casseliflavus*

**S** τεϊκοπλανίνη

αλλά

**R** βανκομυκίνη

- Μερικά στελέχη *Staphylococcus epidermidis* / *S. haemolyticus*:

**R** τεϊκοπλανίνη αλλά **S** βανκομυκίνη





# Τεϊκοπλανίνη - Φαρμακοκινητική

---

- Πρωτεϊνοσύνδεση 90%
  - Μεγάλος όγκος κατανομής (0,8-1,6 l/kg)
- Κακή απορρόφηση από το πεπτικό
- Καλή διείσδυση στα οστά - κακή στο ΕΝΥ
- Αποβολή κυρίως από τους νεφρούς



# Τεϊκοπλανίνη

---

- **Σοβαρές λοιμώξεις:**
  - **Φόρτιση** 400-800 mg ανά 12ωρο για 3 δόσεις
  - **Μετά:** 400 mg **άπαξ** ημερησίως

**Αιμοκάθαρση κάθε 72 hrs**



# Βανκομυκίνη vs. Τεϊκοπλανίνη

---

- Τεϊκοπλανίνη
  - Άπαξ ημερησίως, χορήγηση im
  - Λιγότερη τοξικότητα
  - ΟΧΙ data σε MRSA μηνιγγίτιδα, ενδοκαρδίτιδα (υψηλές δόσεις)



# Τελαβανσίνη

---

**Βακτηριοκτόνο -- Gram (+)**

άπαξ ημερησίως (7.5-10 mg/kg/day)

Καλή συγκέντρωση δέρμα, ELF

απέκκριση από νεφρούς



# Τελαβανσίνη - Κλινικές μελέτες

---

## Μελέτες φάσης III SSTI:

### ATLAS I - ATLAS II

κλινική ανταπόκριση 88.6 vs 86.2%

MRSA 90.6 vs 86.4%

→ non-inferior της βανκομυκίνης



# Τελαβανσίνη - Κλινικές μελέτες

---

**Μελέτες φάσης III στη HAP / VAP:**

**ATTAIN-1 και ATTAIN-2**

**Non inferior** της βανκομυκίνης

κλινική ανταπόκριση      82.7% versus 80.9%

MRSA infections: 82% versus 74%

# Τελαβανσίνη - προτερήματα

## Βελτιωμένη εκδοχή της βανκομυκίνης:

καλύτερη βακτηριοκτόνο δράση

διπλό μηχανισμό δράσης

χορήγηση άπαξ ημερησίως

## Ενδονοσοκομειακή χρήση

πνευμονία - σοβαρές δερματικές λοιμώξεις

FDA -- στοιχεία για νεφροτοξικότητα & εγκύους



# Ραμοπλανίνη

---

Δοκιμάζεται στην αντιμετώπιση της  
ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας και της  
εντερικής φορέας VRE





# Νταλμπαβανσίνη

---

**Βακτηριοκτόνο Gram (+)**

**Χορήγηση ΜΙΑ φορά την εβδομάδα**

**ΟΧΙ ωτοτοξικότητα, νεφροτοξικότητα, “red person” syndrome**



# Νταλμπαβανσίνη

---

- 1 φάσης III μελέτη, δερματικές λοιμώξεις

Dalba 88.9% vs. λινεζολίδη 91.2%

- φάσης II μελέτη, Gram (+) βακτηριαιμίες

Dalba 87 vs. Voncon 50%

Δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες για πνευμονία



# Νταλμπαβανσίνη

## Pfizer 9 Σεπτεμβρίου 2008

---

Απόσυρση των αιτήσεων σε FDA/EMEA  
για δερματικές λοιμώξεις ενηλίκων

Άλλη μία μελέτη φάσης III

Pfizer → Linezolid (**Zyvoxid**) &  
Dalbavancin



# Οριταβανσίνη

---

**Βακτηριοκτόνο Gram (+)**

**Χορήγηση ΑΠΑΞ ημερησίως**

**Non inferior to vancomycin**

**δερματικές λοιμώξεις, βακτηραιμία**

**ΟΧΙ μελέτη πνευμονίας**

# Νταπτομυσίνη

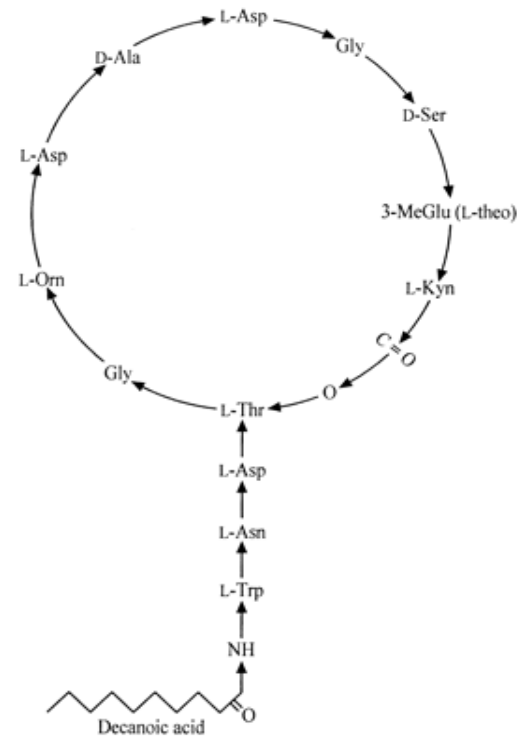
Νέα ομάδα αντιμικροβιακών - Ανακαλύφθηκε το 1980

Νταπτομυσίνη = κυκλικό λιποπεπτίδιο, προϊόν του *Streptomyces roseosporus*

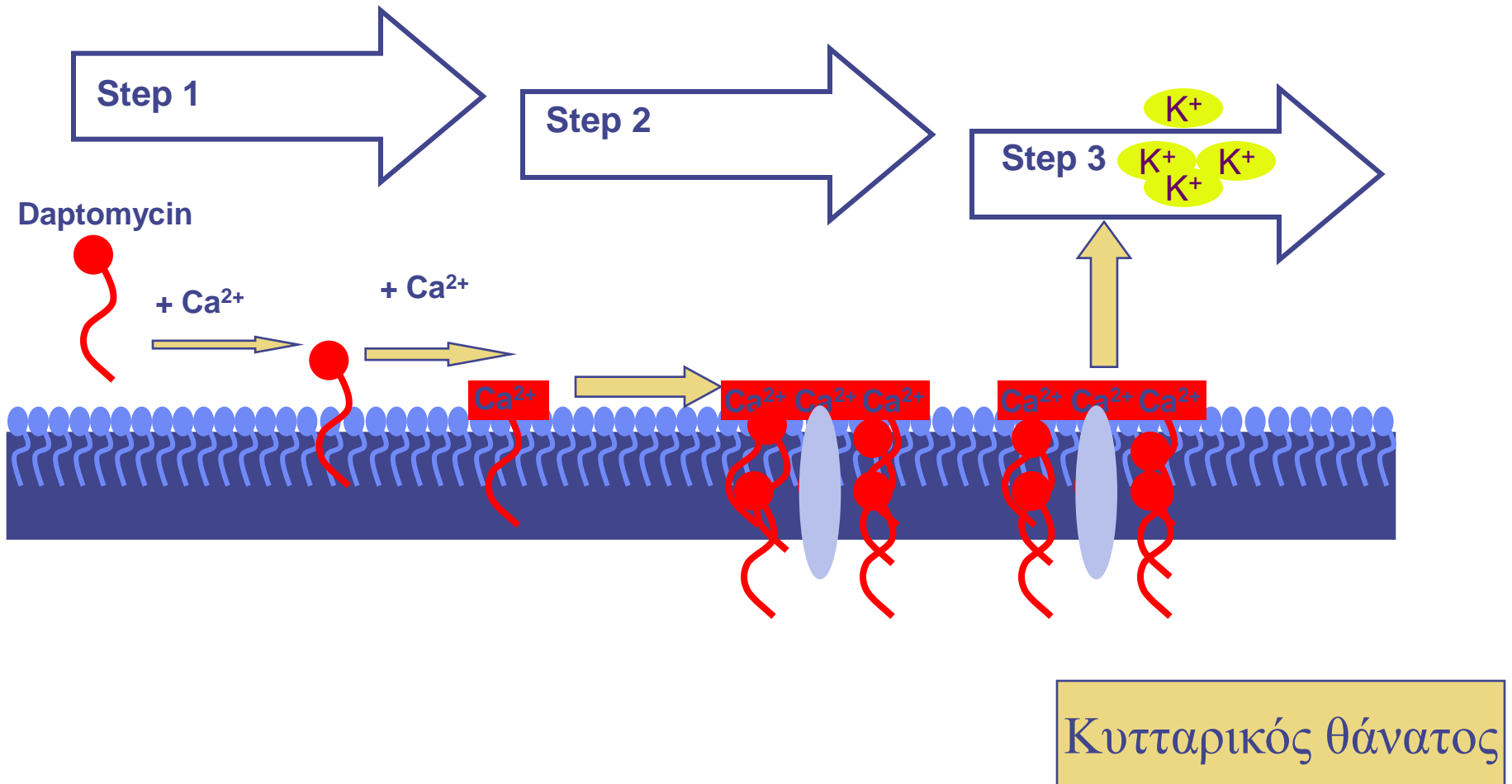
Μοναδικός μηχανισμός δράσης

Ταχέως βακτηριοκτόνος δράση

Σπάνια η ανάπτυξη αντοχής



# Μηχανισμός δράσης



# Daptomycin

- ✓ Ταχεία βακτηριοκτόνος δράση
  - ✓ **Gram (+) κόκκοι**
  - ✓ **OXI Gram (-)**
- ✓ **AUC/MIC και  $C_{MAX}/MIC$**
- ✓ **Post Antibiotic Effect (3-6 ώρες)**

# Daptomycin

- ✓ 4-6 mg/Kg/ημέρα, 1 δόση iv
- ✓ δέρμα & μαλακά μέρη
- ✓ ? Ενδοκαρδίτιδα (Δ κοιλ από *S. aureus*)
  - ✓ ΟΧΙ ELF – ΟΧΙ πνευμονία
- ✓ Αποβάλλεται από τους νεφρούς
  - ✓ μείωση δόσης όταν  $Cl_{cr} < 30$  ml/min



# Λοιμώξεις ξένων σωμάτων και Δαπτομυκίνη

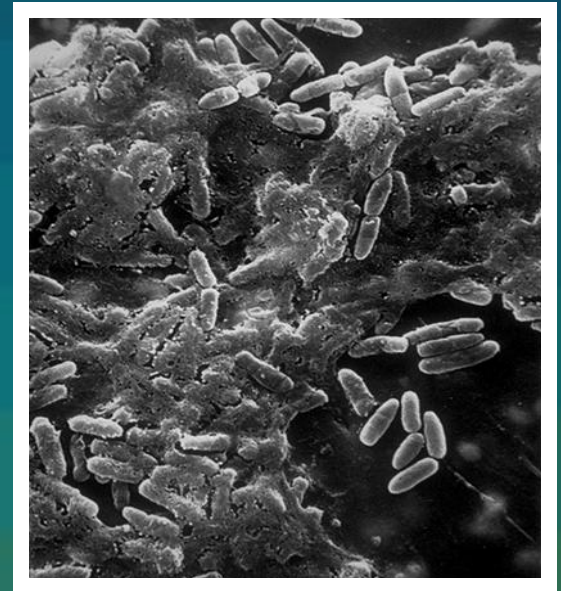
**Δαπτομυκίνη:**

**Ταχύτερη εκκρίζωση MRSA  
μέσα από biofilm καθετήρων**

**και μοσχευμάτων**

*Raad et al. AAC 2007,*

*Edmiston et al. Am J Surg 2006*



**Μείωση της παραγωγής slime**

*Roveta et al. IJAA 2008*

# Effect of Increasing Vancomycin MICs on Daptomycin Susceptibility

Vancomycin MIC (mcg/mL)	Daptomycin susceptible (MIC $\leq$ 1 mcg/mL)	Daptomycin resistant (MIC $\geq$ 2 mcg/mL)
$\leq 2$	97%	3%
4	20%	80%
8-16	7%	93%

- ? Related to cell-wall thickening and inability of daptomycin to reach cell membrane target
- Clinical implication unclear
  - Can extensive pretreatment with vancomycin affect the effectiveness of daptomycin?
  - Check daptomycin susceptibility at the time of switch

Copyright 2007 Infectious Diseases Society of America

# ДАРТОΜΥCΙΝ - ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

- Ναυτία, έμετοι, διάρροια
- Μυαλγίες
- Ραβδομυόλυση (<1/10.000)
- Αύξηση CPK ( >5x σε 1.6% των ασθενών)
  - ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΝΑ ΕΒΔΟΜΑΔΑ

# ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – New vs. old ABX

- VRE, MRSA
- *S. aureus* Vancomycin MIC > 2 mg/L
  - Ίσως εάν MIC > 1mg/L με automated testing
- Εμπειρική Rx σε HAP / VAP
  - Exception Daptomycin which binds to surfactant
- ΟΧΙ 1<sup>ης</sup> επιλογής
  - MSSA, VSE, CA-MRSA
  - Ίσως σε CA-MRSA πνευμονία - λινεζολίδη

# ΑΒΧ & άλλοι παράγοντες

- Παράγοντες ασθενούς

- Συμμόρφωση, ευκολία, **κόστος**

▪ Βανκομυκίνη x 1	7.53-12.73	Ευρώ
▪ Τεικοπλανίνη x 1	42-71	Ευρώ
▪ Λινεζολίδη x 10	485-721	Ευρώ
▪ Τιγκεκυκλίνη x 10	419-709	Ευρώ
▪ Daptomycin x 1	69-117	Ευρώ
▪ Κλινδαμυκίνη x 5	15-25	Ευρώ
▪ Ciprofoxacin x 1	21-35	Ευρώ

*Κολιμικίνη*

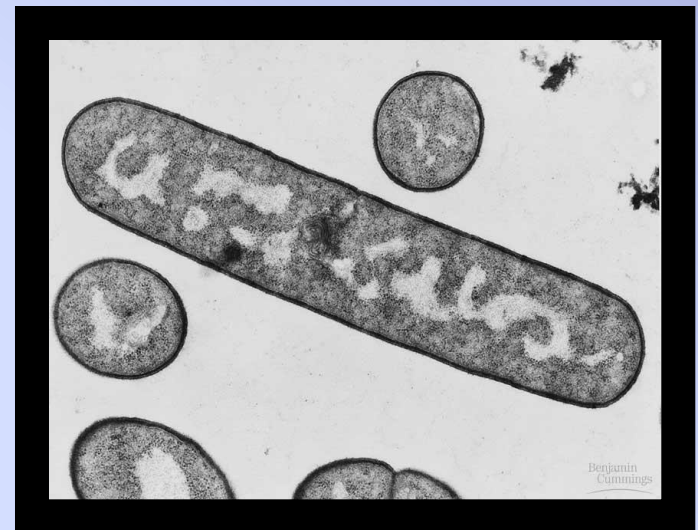
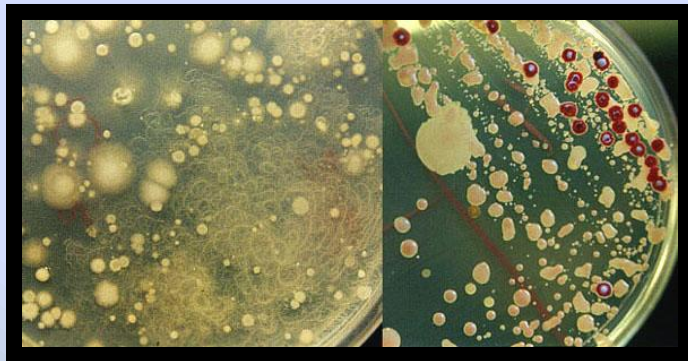
# Ιστορική Αναδρομή

- 1947** → Ανακάλυψη των Πολυμυξινών
- 1949** → Απομόνωση της Κολιστίνης (Πολυμυξίνη Ε)  
*Koyoma Y, Kurosasa A, "A New Antibiotic «Colistin» produced by spore-forming soil bacteria" J Antibiot (Tokyo) 1950;3:457-8*
- 1950** → Χρησιμοποιείται για πρώτη φορά για θεραπευτικούς σκοπούς στην Ιαπωνία
- 1959** → Χρησιμοποιείται στις ΗΠΑ σε μορφή Κολιστιμεθικό Νάτριο (colistimethate sodium)
- 1960** → Γίνεται κλινικά διαθέσιμο σε όλο τον κόσμο
- 1970** → **Το φάρμακο αντικαθίσταται σταδιακά από λιγότερο τοξικά αντιβιοτικά (Gentamicin)**
- 2005** → Πρώτες μεγάλες δημοσιεύσεις της επανακυκλοφορίας του αντιβιοτικού

# Προέλευση

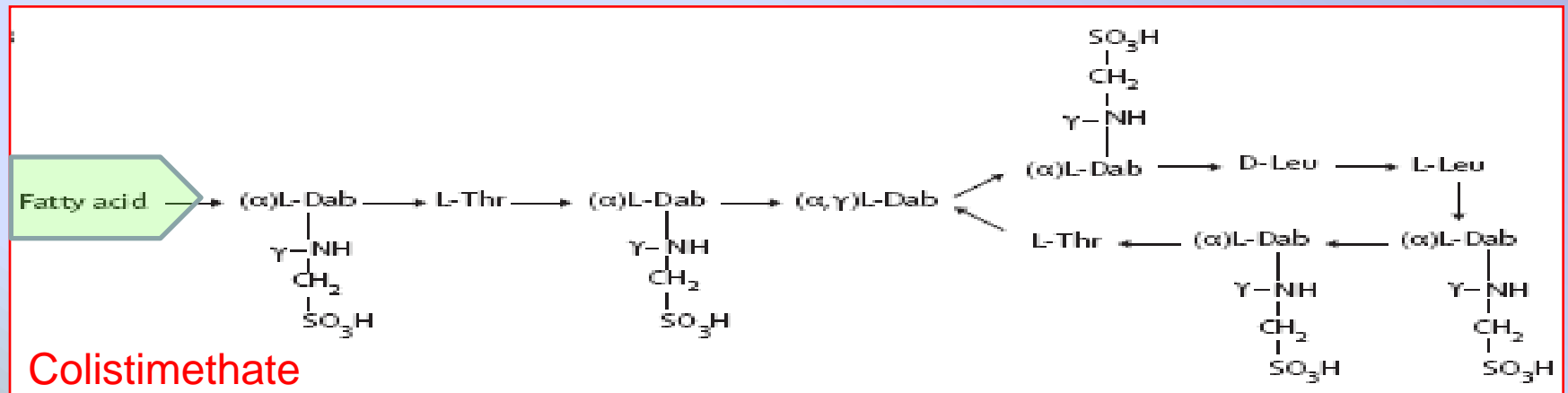
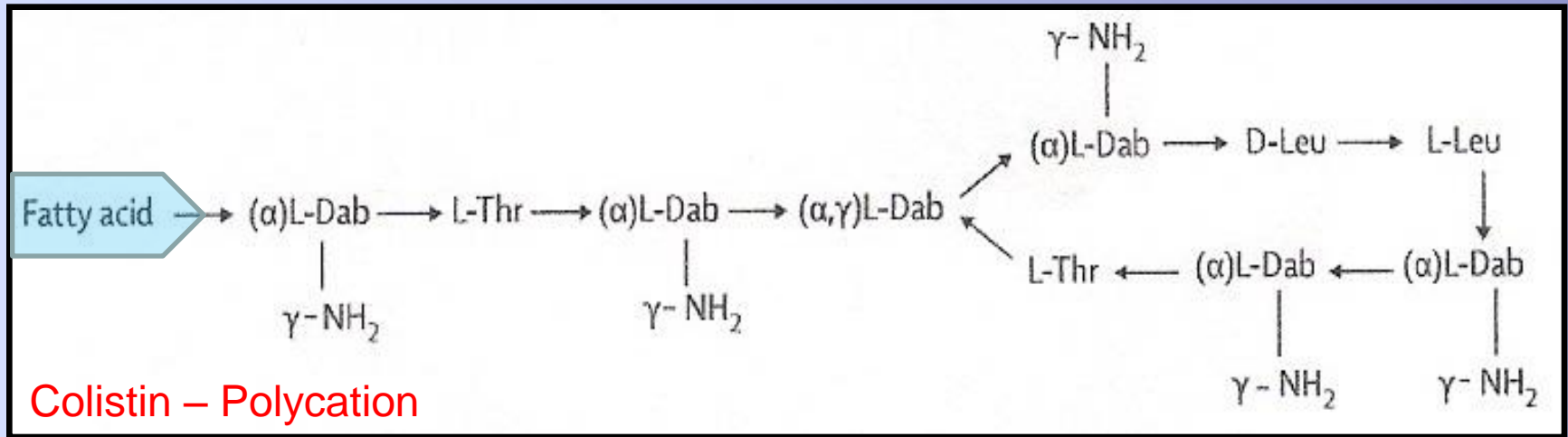
Το Πολυπεπτιδικό Αντιβιοτικό  
ομάδας Πολυμυξίνης παράγεται από το  
μικρόβιο εδάφους

## Bacillus Polymyxa - subspecies colistinus





# ΔOMH



# Μορφές του Φαρμάκου

[Reviews of anti-infective agents CID 2005-40, 1 May1333]

## Κολιστίνη (Πολυμυξίνη Ε)

## Πολυμυξίνη Β

- 1. Colistin sulfate**
    - Per Os για αποστείρωση εντέρου
  - 2. Κολιστιμεθικό νάτριο (Colistimethate Sodium)**
    - IV, IM, εισπνοή, σε λοιμώξεις
    - λιγότερο τοξικό
    - Υδρολύεται σε σουλφομεθυλιωμένα παράγωγα (sulfomethylated) και κολιστίνη
- Περιέχει φαινυλαλανίνη
  - Λιγότερο δραστικό, με αυξημένη τοξικότητα
  - Ευρεία χρήση και σε οφθαλμικά και ωτικά διαλύματα

**Παρόμοιος μηχανισμός δράσης, αντοχές, τρόπος χορήγησης, ΑΕ, ενδείξεις**

# Μηχανισμός δράσης

[Reviews of anti-infective agents CID 2005-40, 1 May1333]

- Παρόμοιος:
  - **κατιονικών απορρυπαντικών.**
- Στόχος Αντιμικροβιακής Δράσης:
  - **υδροφοβική κυτταρική μεμβράνη Gram(-) μικροβίων**

Αντιδρα με τα φωσφολιπίδια της κυτ.μεμβράνης σαν απορρυπαντικό και την καταστρέφει
- Τρόπος δράσης:
  - μέσω ηλεκτροστατικής αλληλεπίδρασης γίνεται **σύζευξη κατιονικού πολυπεπτιδίου Κολιστίνης με ανιονικούς πολυσακχαρίτες (LPS) μορίων** της εξωτερικής μεμβράνης Gram(-) μικροβίων.
- Αποτέλεσμα:
  - Η Κολιστίνη μετακινεί το μαγνήσιο και το ασβέστιο τα οποία φυσιολογικά σταθεροποιούν τα LPS μόρια
  - Η αποδιοργάνωση κυτταρικής μεμβράνης
  - **Δεσμεύεται στο λιπίδιο A της ενδοτοξίνης και απενεργοποιεί το μόριο**
- Επιπτώσεις στο Μικρόβιο:
  - η αύξηση διαπερατότητας κυτταρικού τοιχώματος, επομένως η απώλεια κυτταρικού περιεχομένου και τελικά ο κυτταρικός θάνατος.

# Η Κολιστίνη εν Δράση

[Reviews of anti-infective agents CID 2005-40, 1 May1333]

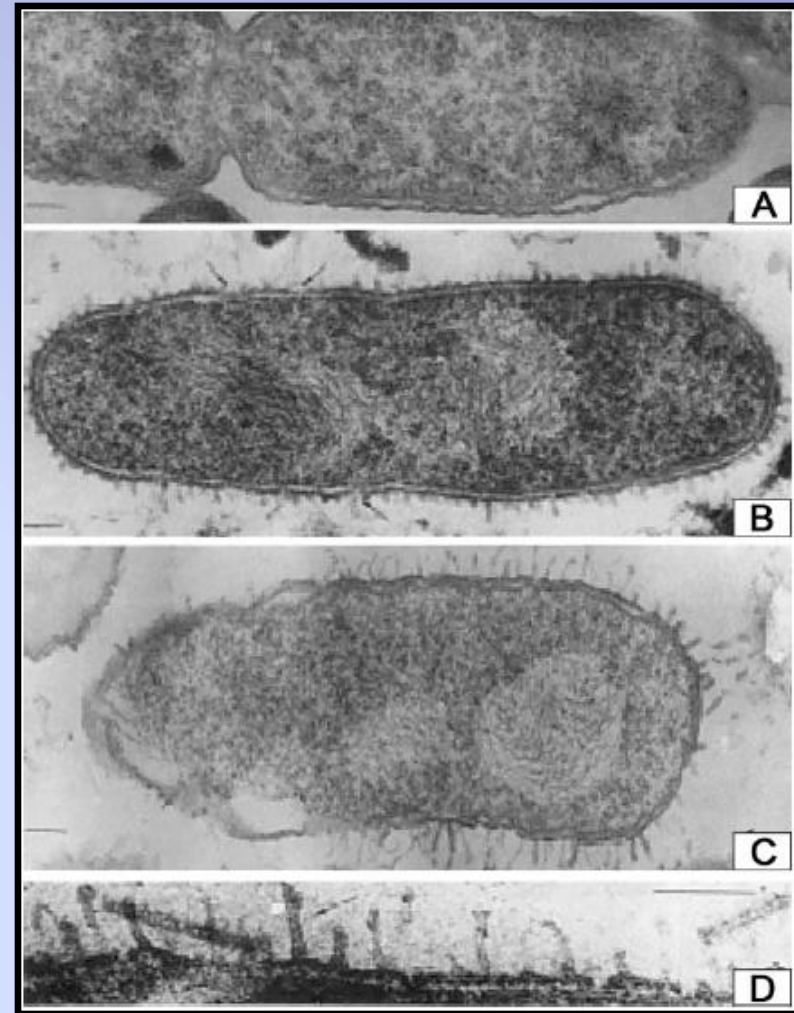
Επίδραση σε *Pseudomonas aeruginosa* (250 µg/mL για 30 λεπτά)

**A)** άθικτο μικρόβιο

**B)** μικρόβιο + Πολυμυξίνη Β

**C)** μικρόβιο + Κολιστίνη (Πολυμυξίνη Ε)

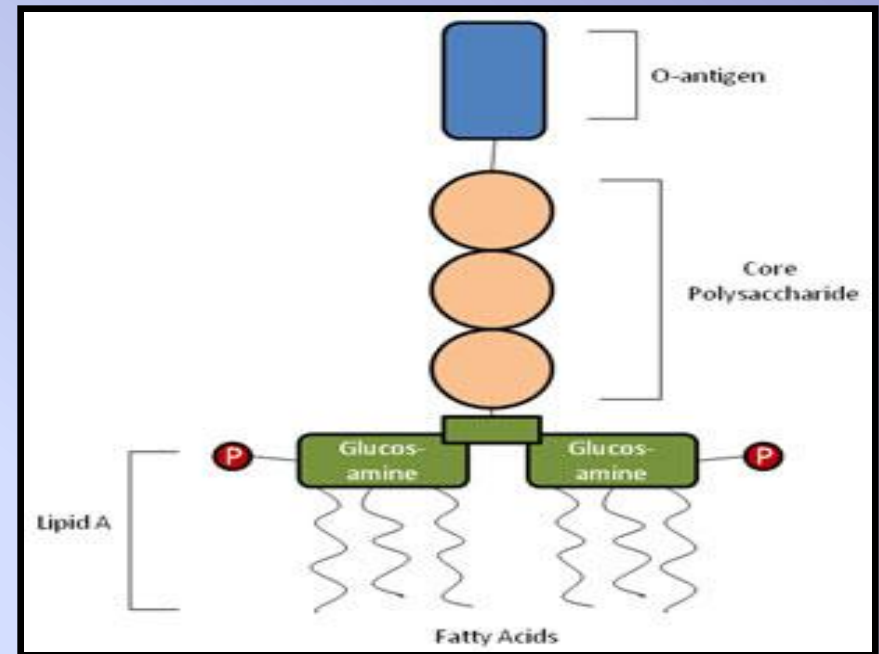
**D)** Η απώλεια κυτταροπλάσματος απεικονίζεται σε μορφή ινιδίων γύρω από το κύτταρο)



# Περαιτέρω Δράσεις

## Δραστικότητα έναντι ενδοτοξινών.

- Οι ενδοτοξίνες των Gram(-) μικροβίων είναι το λιπίδιο A των LPS μορίων.
- Η Κολιστίνη δεσμεύεται με αυτά και τα αδρανοποιεί.



Η σημασία του μηχανισμού: αποτρέπει την εμφάνιση τοξικού Shock που πυροδοτείται από ενδοτοξίνες μέσω απελευθέρωσης ΚΥΤΟΚΙΝΩΝ.

# Αντοχή

[Reviews of anti-infective agents CID 2005-40, 1 May1333]

Μεταβολή της Μεμβράνης	Σύστημα Αντλίας Καλίου (efflux pump potassium system).	Ενζυμικά Συστήματα																											
<p><b>Table 1.</b> Summary of major resistance mechanisms to polymyxins in Gram-negative bacteria</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Bacterium</th> <th>Mechanism(s) of resistance to polymyxin</th> <th>Ref.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>P. aeruginosa</i></td> <td>lipid A modifications with L-Ara4N controlled by PmrA/PmrB</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td><i>S. enterica</i> serovar Typhimurium</td> <td>lipid A modification with both L-Ara4N and PEl<sub>n</sub> controlled by PmrA/PmrB the gene <i>mig-14</i> is required for resistance but resistance does not involve LPS modification</td> <td>33 34</td> </tr> <tr> <td><i>E. coli</i></td> <td>lipid A modification with both L-Ara4N and PEl<sub>n</sub> controlled by PmrA/PmrB</td> <td>33</td> </tr> <tr> <td><i>K. pneumoniae</i></td> <td>increased production of capsule polysaccharide.</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td><i>Burkholderia cenocepacia</i></td> <td>a complete LPS inner core oligosaccharide is required</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td><i>H. pylori</i></td> <td>lipid A modification</td> <td>37</td> </tr> <tr> <td><i>Yersinia pestis</i></td> <td>lipid A modification with L-Ara4N controlled by PmrA/PmrB</td> <td>38</td> </tr> <tr> <td><i>V. cholerae</i></td> <td>presence of outer membrane protein OmpU regulated by ToxR</td> <td>39</td> </tr> </tbody> </table>	Bacterium	Mechanism(s) of resistance to polymyxin	Ref.	<i>P. aeruginosa</i>	lipid A modifications with L-Ara4N controlled by PmrA/PmrB	32	<i>S. enterica</i> serovar Typhimurium	lipid A modification with both L-Ara4N and PEl <sub>n</sub> controlled by PmrA/PmrB the gene <i>mig-14</i> is required for resistance but resistance does not involve LPS modification	33 34	<i>E. coli</i>	lipid A modification with both L-Ara4N and PEl <sub>n</sub> controlled by PmrA/PmrB	33	<i>K. pneumoniae</i>	increased production of capsule polysaccharide.	35	<i>Burkholderia cenocepacia</i>	a complete LPS inner core oligosaccharide is required	36	<i>H. pylori</i>	lipid A modification	37	<i>Yersinia pestis</i>	lipid A modification with L-Ara4N controlled by PmrA/PmrB	38	<i>V. cholerae</i>	presence of outer membrane protein OmpU regulated by ToxR	39	<p>Ανθεκτικά στελέχη <b>Yersinia</b> παρουσίασαν πως η ανθεκτικότητα σε πολυμυξίνες θα μπορούσε να συσχετίζεται με ένα <b>σύστημα αντλίας ιόντων</b>.</p>	<p>Αντοχές βασισμένες σε αυτά δεν έχουν αναφερθεί.</p>
Bacterium	Mechanism(s) of resistance to polymyxin	Ref.																											
<i>P. aeruginosa</i>	lipid A modifications with L-Ara4N controlled by PmrA/PmrB	32																											
<i>S. enterica</i> serovar Typhimurium	lipid A modification with both L-Ara4N and PEl <sub>n</sub> controlled by PmrA/PmrB the gene <i>mig-14</i> is required for resistance but resistance does not involve LPS modification	33 34																											
<i>E. coli</i>	lipid A modification with both L-Ara4N and PEl <sub>n</sub> controlled by PmrA/PmrB	33																											
<i>K. pneumoniae</i>	increased production of capsule polysaccharide.	35																											
<i>Burkholderia cenocepacia</i>	a complete LPS inner core oligosaccharide is required	36																											
<i>H. pylori</i>	lipid A modification	37																											
<i>Yersinia pestis</i>	lipid A modification with L-Ara4N controlled by PmrA/PmrB	38																											
<i>V. cholerae</i>	presence of outer membrane protein OmpU regulated by ToxR	39																											

# Φαρμακοκινητική - Φαρμακοδυναμική

- Βακτηριοκτονία **concentration dependent** killing έναντι MDR *P.aeruginosa* & *A.baumannii*
- Μέτριο **postantibiotic effect** μόνο σε υψηλές συγκεντρώσεις
- **C<sub>max</sub>/MIC, AUC/MIC, %T>MIC** Δεν έχουν καθορισθεί
- Η κολιστίνη δεσμεύεται 55% με τα λιπίδια κυτταρικών μεμβρανών διαφόρων ιστών (πνεύμονα, ήπαρ, νεφρά, εγκέφαλο, καρδιά, μύες)
- Η απελευθέρωση από τους ιστούς αυτούς γίνεται με αργούς ρυθμούς (>5 μέρες).
- Δεν απορροφάται από τον ΓΕΣ.
- Δεν έχει παρατηρηθεί αποβολή του φαρμάκου από τα χοληφόρα

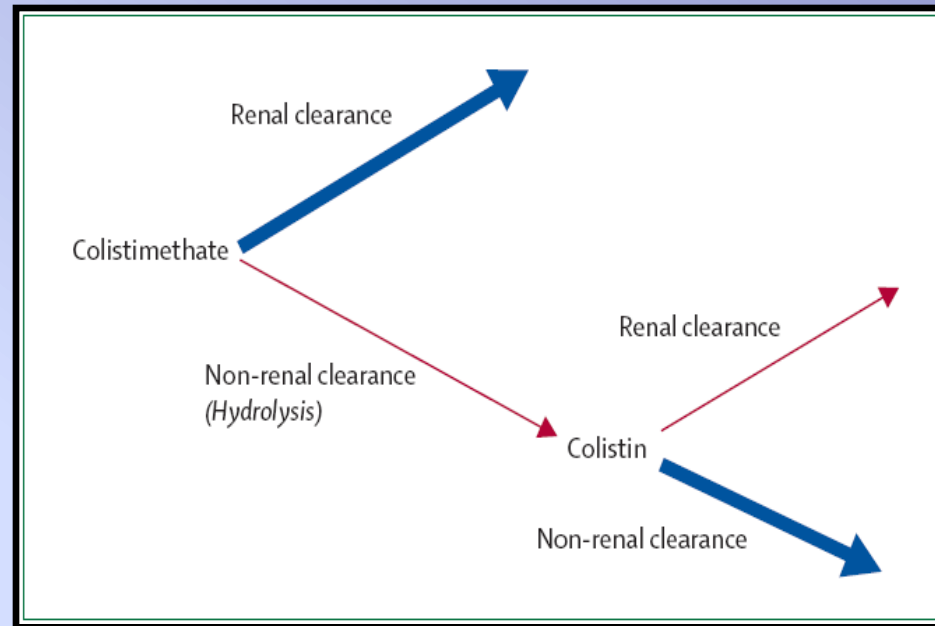
# Απέκκριση

Colistimethate :κυρίως από το νεφρό  
μέσω έκκρισης στα  
νεφρ.σωληνάρια

Colistin: κυρίως εκτός νεφρών λόγω  
ευρείας επαναρρόφησης στα  
νεφρ.σωληνάρια

*Li AAC 2003*

*Li JAC 2004*



«Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistan Gram-negative bacterial infections» Lancet Infectious Diseases 2006 September Vol 6

• **Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια** χωρίς **θεραπεία υποκατάστασης**:  
δεν υπάρχουν Φ/Κ δεδομένα ούτε αναλυτικές (πχ.HPLC) μέθοδοι

• **Βαριά ασθενείς με ΝΑ και** **θεραπεία υποκατάστασης**:  
περιορισμένη πληροφορία στην Φ/Κ της colistimethate & colistin



# Φάσμα Δραστικότητας

## Gram(-) Αερόβιοι Βάκιλλοι

1. *Pseudomonas Aeruginosa*
2. *Acinetobacter species*
3. *Klebsiella species*
4. *Enterobacter species*
5. *Escherichia Coli*
6. *Salmonella species*
7. *Shigella species*
8. *Citrobacter species*
9. *Yersinia Pseudotuberculosis*
10. *Morganella Morganii*
11. *Haemophilus Influenzae*

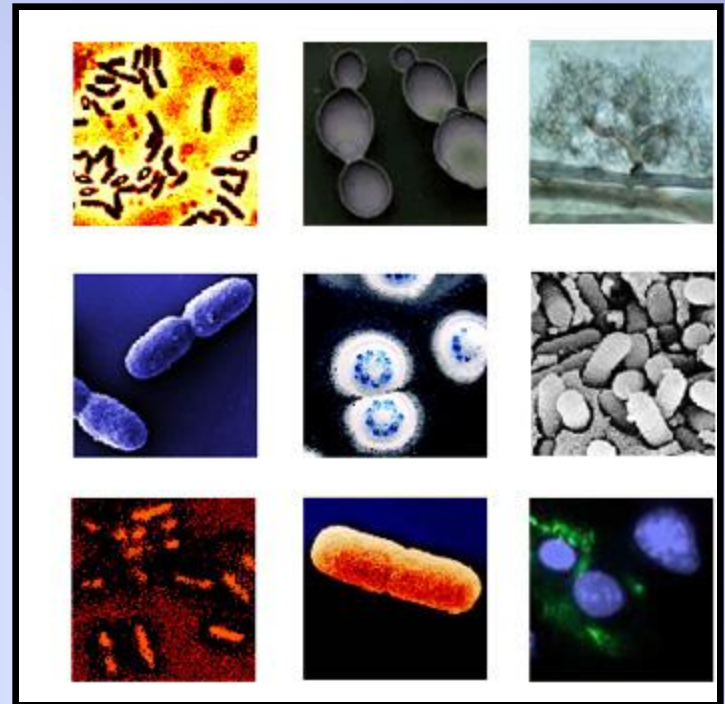


## Μυκοβακτηρίδια

1. *Mycobacterium Xenopi*
2. *Mycobacterium Intracellulare*
3. *Mycobacterium Tuberculosis*
4. *Mycobacterium Fortuitum*
5. *Mycobacterium Phlei*
6. *Mycobacterium Smegmatis*

# Ανθεκτικοί Μικροοργανισμοί

1. *Gram(-) & Gram(+)* Αερόβιοι Βάκιλλοι
2. *Pseudomonas Mallei*
3. *Burkholderia Cepacia*
4. *Proteus species (Mirabilis)*
5. *Providencia species*
6. *Serratia species*
7. *Edwardsiella species*
8. *Brucella species*
9. Μύκητες (*Fungi*)
10. Παράσιτα



**Table 2.** Antimicrobial activity of polymyxin B against non-fermentative Gram-negative bacteria and Enterobacteriaceae isolates<sup>a</sup>

Organism (number of isolates)	MIC (mg/L)			% resistant
	50%	90%	range	
Non-fermentative Gram-negative bacteria				
<i>Acinetobacter</i> spp. (2621)	≤1	2	≤1 to >8	2.1
<i>Aeromonas</i> spp. (368)	≤1	>8	≤1 to >8	28.3
<i>Alcaligenes</i> spp. (121)	2	>8	≤1 to >8	36.4
<i>B. cepacia</i> (153)	>8	>8	0.5 to >8	88.2
<i>P. aeruginosa</i> (8705)	≤1	2	≤1 to >8	1.3
<i>Pseudomonas</i> spp. (non- <i>aeruginosa</i> ; 282)	≤1	4	≤1 to >8	11.7
<i>S. maltophilia</i> (1256)	1	8	≤0.12 to >8	27.6
other non-enteric Gram-negative bacilli (302)	4	>4	≤1 to >8	55.6
Enterobacteriaceae				
<i>Citrobacter</i> spp. (895)	≤1	≤1	≤1 to >8	0.9
<i>Enterobacter</i> spp. (4693)	≤1	>8	≤1 to >8	16.7
<i>E. coli</i> (18 325)	≤1	≤1	≤1 to >8	0.5
<i>Klebsiella</i> spp. (8188)	≤1	≤1	≤1 to >8	1.8
indole-positive <i>Proteus</i> spp. etc. (895) <sup>b</sup>	>8	>8	≤1 to >8	98.7
<i>Proteus mirabilis</i> (1931)	>8	>8	≤1 to >8	99.3
<i>Salmonella</i> spp. (2909)	≤1	4	≤1 to >8	24.0
<i>Shigella</i> spp. (828)	≤1	≤1	≤1 to >8	1.0
<i>Serratia</i> spp. (1919)	>8	>8	0.25 to >8	94.6
other enteric Gram-negative bacilli (340)	≤1	8	≤1 to >8	24.1

# In Vitro Ευαισθησία I

Το 2000 το NCCLS: απόσυρει τα guidelines για in-vitro καθορισμό MIC λόγω περιορισμένης χρήσης της κολιστίνης

Ιανουάριος 2005 CLSI: πληροφορίες για έλεγχο ποιότητας (quality control)

Για καθορισμό της ευαισθησίας πρέπει να χρησιμοποιείται Colistin sulfate και όχι colistimethate sodium, επειδή:

1. colistimethate είναι προφάρμακο μη ενεργό έναντι *P aeruginosa*
2. Η περιεχόμενη colistimethate διαφέρει ανά σκεύασμα
3. ο καθορισμός της MICs σε broth με επώαση στους 35°C → υδρόλυση colistimethate σε colistin

Τα σύσταση του μίγματος αυτού, που αλλάζει κατά την διάρκεια της επώασης in vitro , κάνει περίπλοκο τον καθορισμό του MIC

# In Vitro Ευαισθησία II

Τα σημερινά breakpoints για τον έλεγχο ευαισθησίας βασίζονται στην colistin sulfate.

Υπάρχουν όμως **2 διαφορετικά κριτήρια** ερμηνείας της ευαισθησίας :

- Societe Francaise de Microbiologie & CLSI:
  - ευαισθησία  $\leq 2$  mg/L
  - αντοχή  $>2$  mg/L
- British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC)
  - ευαισθησία  $\leq 4$  mg/L
  - αντοχή  $\geq 8$  mg/L

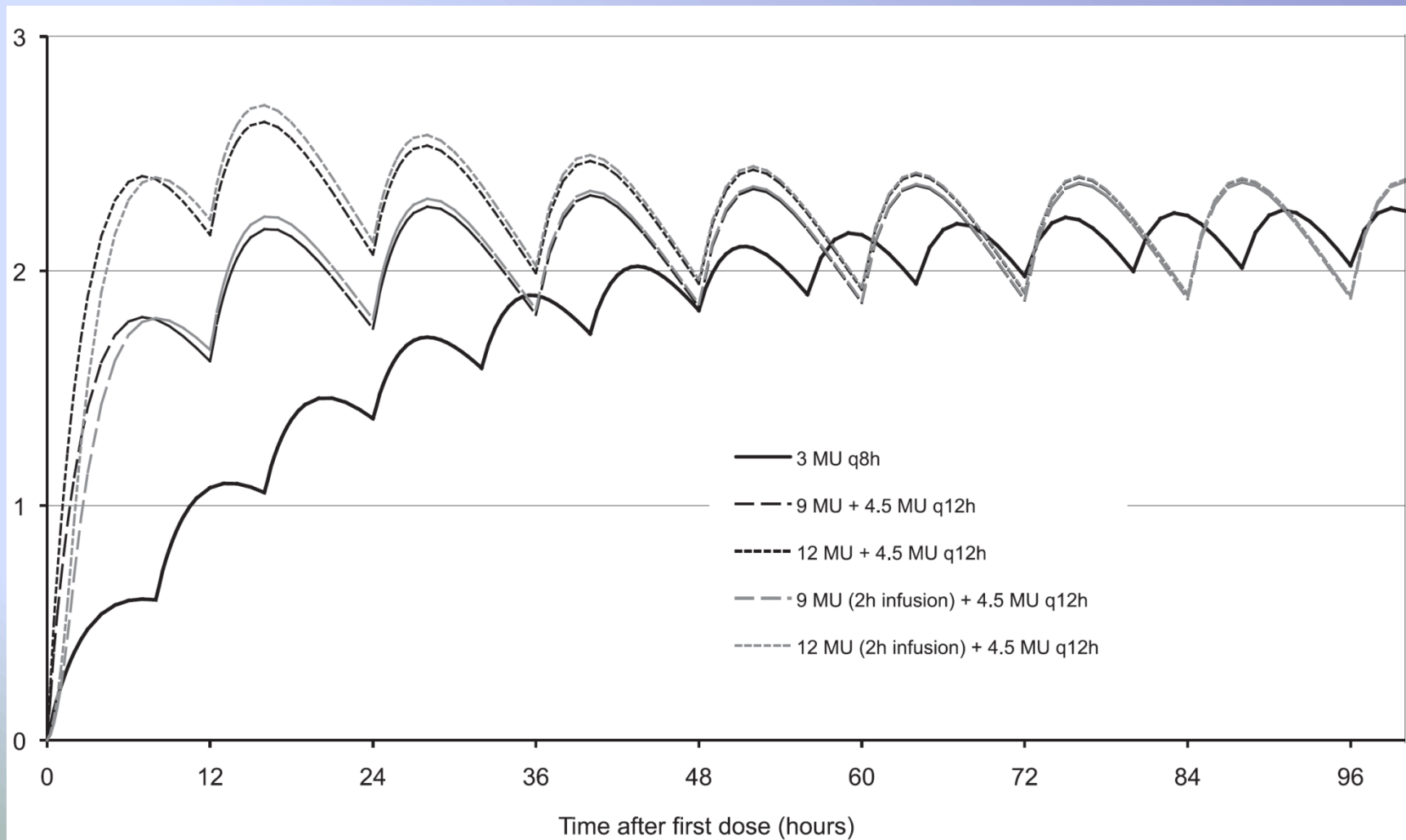
# In Vitro Ευαισθησία III

- **Ετεροαντοχή** στην κολιστίνη  
15/16 κλινικά στελέχη colistin-susceptible MDR *A.baumannii* (MICs  $\leq 1$  mg/L)
- **Σημαντική ανάπτυξη** σε στατικές time-kill studies σε συγκεντρώσεις  $>$  MIC της κολιστίνης
- Ετεροαντοχή σε MDR *A baumannii* συχνότερη από MDR *P.aeruginosa*

# Δοσολογία

- **Colistimethate sodium: 12 500 units / mg**
- **Συνιστώμενη δόση**
- **Ασθενής > 60 kg με φυσιολογική νεφρ.λειτουργία:**
  - 1–2 εκατ.IU tid = 240–480 mg colistimethate sodium/day.
- **Σημαντική η χρήση ιδανικών δόσεων για μεγιστοποίηση αποτελεσματικότητας και ελαχιστοποίηση αντοχής**

# Model predictions of colistin serum concentrations after different dosage regimens of CMS





## Coly-mycin M Parenteral (Monarch) USA

- **Δραστική ουσία:**
  - Κολιστιμεθικό Νάτριο (IV)
- **Ενδείξεις:**
  - Pseudomonas Aeruginosa
  - Escherichia Coli
  - Klebsiella Pneumonia
  - Shigella Dysenteriae
- **Δοσολογία:**
  - 2.5~5 mg/kg/day, 2~4/day.
  - max 800 mg/24h



## Colomycin (Forest Laboratories) UK



- **Δραστική ουσία:**
  - Κολιστιμεθικό Νάτριο (εισπνεόμενο, IV)
- **Ενδείξεις:**
  - *Pseudomonas aeruginosa* σε ασθενείς με Κυστική Ίνωση
- **Δοσολογία:**
  - Σε ενήλικα 1-2 million units 3/day
  - max 480 mg/24h

## Promixin ή Tadim (Profile Pharma Limited) UK



- **Δραστική ουσία:**
  - Κολιστιμεθικό Νάτριο (εισπνεόμενο)
- **Ενδείξεις:**
  - Pseudomonas aeruginosa σε ασθενείς με Κυστική Ίνωση
- **Δοσολογία:**
  - 1-2 million IU 2-3/day (40-60mg)
  - max 6 million IU24h



# Κλινικές Μελέτες I

Reference	Number of patients	Conditions treated (%)	Pathogens (%)	Colistimethate sodium dose*	Therapy duration (SD)	Outcome
Reina et al <sup>13</sup>	55	Ventilator-associated pneumonia (53%), primary bacteraemia (16%), urinary tract infection (18%), and other infections (13%)	<i>P aeruginosa</i> (35%), <i>A baumannii</i> (65%)	5.0 mg/kg per day (maximum daily dose of 300 mg) divided into three doses; colistimethate sodium from Laboratory Bristol-Myers Squibb (Argentina); product information not available.	13 (5) days	Clinical cure on day 6 of treatment, 15%. Bacteriological cure not assessed
Michalopoulos et al <sup>17</sup>	1	Bacteraemia	<i>A baumannii</i>	160 mg per 24 h by continuous intravenous infusion; product information not available.	14 days	Cured
Michalopoulos et al <sup>18</sup>	43	Various intensive care unit-acquired infections, pneumonia (72%), bacteraemia (33%), sinusitis (2%), urinary tract infection (5%), catheter-related infection (7%), and surgical wound infection (5%)	<i>P aeruginosa</i> (81%), <i>A baumannii</i> (19%)	240 mg every 8 h; Colomycin or colistimethate sodium from Norma (13 333 units/mg; Athens, Greece)	18.6 (5.8) days	Clinical cure of infection observed in 69.8% of patients, clinical improvement in 4.7%, and clinical failure in 25.6%
Falagas et al <sup>22</sup>	17	Pneumonia (68%), bacteraemia (5%), urinary tract infection (11%), meningitis (11%), and surgical site infection (5%)	<i>P aeruginosa</i> (60%), <i>A baumannii</i> (25%), <i>K pneumoniae</i> (10%), <i>Enterobacter cloacae</i> (5%)	Daily dose 352 ± 168 mg Colomycin or colistimethate sodium from Norma (Athens, Greece)	43.4 (14.6) days	Cured 52.6%, improvement 21.1%, unresponsiveness 26.3%
Levin et al <sup>19</sup>	59	Pneumonia (33%), urinary tract infection (20%), primary bloodstream infection (15%), central nervous system infection (8%), peritonitis (7%), catheter-related infection (7%), surgical site infection (7%), and otitis media (2%)	<i>P aeruginosa</i> (35%), <i>A baumannii</i> (65%)	6.67–13.3 mg/kg per day up to a maximum dose of 800 mg; Colomycin or colistimethate sodium from Bellon (Rhône-Poulenc Rorer, France; product information not available.	12.6 (6.8) days	A good outcome occurred for 58% of the patients with 25% in pneumonia, 83% in urinary tract infection, 78% primary bloodstream infection, 80% in central nervous system infection, 50% in peritonitis, 75% in catheter-related infection, 60% in surgical site infection, and in 100% with the patient with otitis media infection
Conway et al <sup>42</sup>	53	Acute respiratory exacerbations in patients with cystic fibrosis	<i>P aeruginosa</i>	160 mg every 8 h, Colomycin	12 days	All patients showed clinical improvement

# ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ II

Markou et al <sup>43</sup>	24	Ventilator-associated pneumonia (62.5%), empyema thoracis (4%), post-traumatic meningitis (4%), sinusitis (4%), urinary tract infection (4%), catheter-related sepsis (12.5%), and sepsis of unknown primary origin (17%)	<i>P aeruginosa</i> (76%), <i>Acinetobacter</i> spp (24%)	3 million units every 8 h, colistimethate sodium from Norma (Athens, Greece)	13.5 days (range 4-24)	Clinical response 73%, survival at 30 days 57.7%
Jimenez-Mejias et al <sup>55</sup>	1	Meningitis	<i>A baumannii</i>	5 mg/kg every day in four doses; product information not available	15 days	Cured
Garnacho-Montero et al <sup>85</sup>	21	Ventilator-associated pneumonia (100%)	<i>A baumannii</i>	2.5-5.0 mg/kg every 8 h, colistimethate sodium from Bellon (Rhône-Poulenc Rorer, France); product information not available.	14.7 (4-1) days	Cured 57%
Linden et al <sup>107</sup>	23	Pneumonia (78%), bacteraemia (35%), wound infections (13%), intra-abdominal infections (26%), endocarditis (4%), and other infection (22%)	<i>P aeruginosa</i>	All patients required dose adjustment for diminished or absent renal function; Coly-Mycin	Median 17 days (range 7-36)	Favourable therapeutic outcome 61%, unfavourable therapeutic outcome 39%, died while receiving therapy 30%, experienced relapse 13%, survived through end of therapy 70%, and through end of hospitalisation 39%
Kasiakou et al <sup>105</sup>	2	Fixation device-related orthopaedic infections	<i>A baumannii</i>	A bolus intravenous injection of 80 mg colistimethate sodium followed by 480 mg in a continuous 24 h infusion (patient 1); 160 mg every 8 h (patient 2); Colomycin	36 and 22 days	Cured
Jimenez-Mejias et al <sup>56</sup>	1	Meningitis	<i>A baumannii</i>	5 mg/kg every day in four doses; product information not available	30 days	Cured
Fulnecky et al <sup>106</sup>	1	Post-surgical meningitis	<i>A baumannii</i>	1.25 mg/kg every 12 h; product information not available	10 days	CSF remained free of <i>A baumannii</i> throughout the rest of the hospitalisation

\* Doses were for patients with normal renal function. Administration route was short intravenous infusion (5-30 min) unless specified otherwise. In cases where the product information is not available, it is uncertain whether the dose is in terms of colistimethate sodium or colistin base activity.

**Table 2: Characteristics and outcomes of treatment with intravenous colistimethate sodium for infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria in some recent clinical reports**

# Συνέργεια κολιστίνης

## Συνέργεια με ριφαμπικίνη

Kasiakou AAC 2005

Petrosillo CMI 2005

- Φάνηκε in vitro σε MDR *A.baumannii*
- 14 ασθενείς με VAP από MDR *A.baumannii* έλαβαν IV
- Colistimethate sodium (2 mil.U/8 h) & rifampicin (600 mg /24 h)
- → μικροβιολογική ίαση
- Δεν παρατηρήθηκε μεγάλη τοξικότητα σε συνδυασμό με: meropenem, ampicillin-sulbactam, ciprofl oxacin, piperacillin-clavulanic acid, imipenem, amikacin, or gentamicin)

**Table 1.** *Acinetobacter baumannii* infections in 14 critically-ill patients

Patient no. <sup>a</sup>	Gender (M/F)	Age (years)	<i>Acinetobacter</i> infection	Antibiotic therapy	Outcome	Antibiotic adverse events
1	M	64	VAP	C + R	Recovered	None
2	F	89	VAP	C + R	<i>Acinetobacter</i> VAP and candidaemia <sup>b</sup>	None
3	M	73	VAP	C + R	<i>Pseudomonas</i> VAP <sup>b</sup> Cleared <i>Acinetobacter</i>	Increase of creatininaemia 2.8 mg/dL
4	M	25	VAP, BSI	C + R + A/S	Recovered	None
5	F	36	VAP	C + R	Recovered	None
6	M	26	VAP	C + R + A/S	Recovered	None
7	F	65	VAP	C + R	Recovered	None
8	M	23	VAP	C + R + A/S	Recovered	None
9	M	26	VAP, BSI	C + R + A/S	<i>Acinetobacter</i> septic shock <sup>b</sup>	None
10	M	83	VAP	C + R	<i>Acinetobacter</i> septic shock <sup>b</sup>	None
11	M	22	VAP	C + R	Recovered	None
12	M	58	VAP, SSI	C + R + A/S	MRSA BSI <sup>b</sup> Cleared <i>Acinetobacter</i>	None
13	M	65	VAP	C + R	<i>Acinetobacter</i> VAP <sup>b</sup>	None
14	F	30	VAP, SSI	C + R + A/S	<i>Acinetobacter</i> VAP <sup>b</sup>	None

# Πιθανή τοξικότητα

- **Νεφροτοξικότητα & Νευροτοξικότητα** οι συνηθέστερες πιθανές παρενέργειες με παρεντερική colistimethate sodium
- Αποδόθηκε σε μικρή κατανόηση
  - φαρμακοκινητικής
  - φαρμακοδυναμικής
  - τοξικοδυναμικής
  - ακατάλληλες δόσεις, πιθανά λόγω σύγχυσης σχετικά με διαφορετικές ονομασίες των σκευασμάτων