

# Kolistin: stari lijek za liječenje novih multiplorezistentnih bakterija

Blanša BILIĆ, dr. med., spec. infektologije

Pregledni rad

Opća bolnica Šibensko-kninske županije

## Ključne riječi

*colistin*  
*multirezistentne Gram-negativne bakterije*  
*Pseudomonas*  
*Acinetobacter*  
 kombinirana terapija  
 rezistencija

## Key words

*colistin*  
*MDR Gram-negative bacteria*  
*Pseudomonas*  
*Acinetobacter*  
 combined therapy  
 resistance

**Primljeno:** 2015–11–23

**Received:** 2015–11–23

**Prihvaćeno:** 2015–12–21

**Accepted:** 2015–12–21

Pojava novih multiplorezistentnih (MDR) bakterija utjecala je na povećani interes za starim antibiotikom kolistinom koji ima odličnu baktericidnu aktivnost na Gram-negativne bakterije. Lijek postiže primjerenu koncentraciju u jetri, bubrežima, srcu i mišićima, a loše se distribuira u kostima, likvoru, plućnom parenhimu i pleuralnoj šupljini. Novije studije o liječenju bolesnika s teškim infekcijama uzrokovanim *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii* intravenskim kolistinom ukazuju na dobru učinkovitost i manju toksičnost kolistina negoli što se očekivalo prema rezultatima starijih studija. Kombinacija kolistina i karbapenema pokazuje sinergistički učinak. Obećavajući je i inhalirajući kolistin za liječenje MDR Gram-negativnih bakterija. U Jugoistočnoj Aziji, te zemljama Mediterana, rezistencija na kolistin je u porastu.

## Colistin: an old antibiotic for the treatment of new multidrug-resistant bacteria

Review paper

The occurrence of new multidrug-resistant (MDR) bacteria has generated an increasing interest in the old antibiotic colistin who has excellent bactericidal activity against most Gram-negative bacteria. It achieves adequate concentrations in the liver, kidneys, heart, and muscle; while it is poorly distributed to the bones, cerebrospinal fluid, lung parenchyma, and pleural cavity. Recent studies of patients who received intravenous polymyxins for the treatment of serious *P. aeruginosa* and *A. baumannii* infections, have led to the conclusion that these antibiotics have acceptable effectiveness and less toxicity than was reported in old studies. Combination therapy mainly with carbapenems shows synergistic effect. Inhaled colistin has been found promising in the treatment of lung infection due to MDR Gram-negative bacteria. However, resistance to colistin has been increasingly reported worldwide, especially in the Mediterranean countries and South-East Asia.

## Uvod

Sve veći problem diljem svijeta predstavljaju infekcije uzrokovane multirezistentnim (MDR) Gram-negativnim bakterijama. Zbog ograničenih terapijskih opcija liječenja javila se potreba za kliničkom primjenom kolistina. Kolistin je 50 godina star antibiotik iz skupine polimiksina. Zadržao je djelotvornost budući da mu je, zbog neurotoksičnih i nefrotoksičnih nuspojava, uporaba tijekom godina bila ograničena. Polimiksini su grupa antibiotika koju u prirodi proizvodi bakterija *Paenibacillus polymyxa*. Molekula kolistina je kationički polipeptidski prsten povezan s lancima lipofilnih masnih kiselina [1].

## Spektar djelovanja

Kolistin se koristi za liječenje teških infekcija uzrokovanih multiplo rezistentnim Gram-negativnim bakterijama bez obzira na dob bolesnika. Antimikrobni spektar kolistina prikazan je u Tablici 1.

## Mehanizam djelovanja

Polimiksini djeluju na aerobne Gram-negativne bakterije tako što kao kationski polipeptidi dolaze u interakciju s anionskim lipopolisaharidima vanjske membrane

**Tablica 1.** Spektr djelovanja kolistina [2]**Table 1.** Spectrum of colistin activity [2]

Gram negativne bakterije / Gram negative bacteria		
Osjetljive / Sensitive	Rezistentne / Resistant	Umjereno osjetljive / Intermediately sensitive
Gram negativni bacili: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella</i> spp. <i>Enterobacter</i> spp. <i>Citrobacter</i> spp. <i>Salmonella</i> spp. <i>Shigella</i> spp. <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Bordetella pertussis</i> <i>Legionella pneumophila</i>	Gram negativni bacili: <i>Proteus</i> spp. <i>Providencia</i> spp. <i>Morganella morganii</i> <i>Serratia</i> spp. <i>Edwardsiella tarda</i> <i>Burkholderia</i> spp. <i>Brucella</i> spp.  Gram negativni koki: <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>	Gram negativni bacili: <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Vibrio</i> spp.

bakterije i dovode do njenog razaranja. Postoje podaci i o alternativnom – intracelularnom djelovanju kolistina precipitacijom ribosoma te drugih intracelularnih komponenti [2]. Davis et al, 1971, Newton et al, 1956, i Schnidler et al, 1979.

Rezistentne bakterije karakterizira modifikacija fosfatnih skupina lipopolisaharida čije mjesto zauzimaju etanolamin ili aminoarabinoza. Kod prirodno rezistentnih Gram-negativnih bakterija kao što su *Proteus mirabilis* i *Burkholderia cepacia* dolazi do potpune zamjene lipidnih fosfata etanolaminom ili aminoarabinozom.

## Testovi osjetljivosti i heterorezistencija

Testiranje osjetljivosti na kolistin radi se E testom ili mikrodilucijom u bujonu. Za izvođenje istih koristi se kolistin sulfat, umjesto kolistimetat natrija (KMN) jer je KMN inaktivni prolijek te kemijski nestabilan i podliježe prekonočnoj hidrolizi. Kolistin ima veliku molekulu i ne-

ravnomjerno difundira u medij, što čini disk difuziju neadekvatnim testom za ispitivanje osjetljivosti. Zato su kao referentne metode za izvođenje testova osjetljivosti prihvaćene mikrodilucija u bujonu, te agar dilucija, iako je E test pouzdan i jednostavan za izvođenje [3].

Prijelomne točke interpretacije osjetljivosti bakterija na kolistin razlikuju se u različitim interpretacijskim standardima poput CLSI-a, BSAC-a i EUCAST-a. (Tablica 2)

U populaciji kolistin osjetljivih *A. baumannii* izolata postoji subpopulacija <0,1 % bakterija koja raste iako je koncentracija kolistina 3–10 µg/mL (MIK kolistina 0,25 g do 2 µg/mL). Ta subpopulacija bakterija predstavlja heterorezistenciju. Ona se javlja mnogo češće u MDR *A. baumannii*, a manje u MDR *P. aeruginosa*. Ovaj fenomen objašnjava znatan ponovni rast *A. baumannii* koji se događa u prva 24 sata iako je koncentracija kolistina 64 puta veća od MIK-a. Neuspješno liječenje kolistinom kod infekcija uzrokovanih *A. baumannii* može biti posljedica heterorezistencije koja dolazi do izražaja tijekom monoterapije kolistinom ili produženog intervala među dozama [7].

**Tablica 2.** Granične vrijednosti (µg/mL) kolistina**Table 2.** Susceptibility breakpoints (µg/mL) of colistin

Standard (godina) / Standard ( year)	Enterobacteriaceae			Pseudomonas aeruginosa			Acinetobacter baumannii		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R
CLSI (2014)				≤ 2	4	≥ 8	≤ 2		≥ 4
EUCAST (2016)	≤ 2		> 2	≤ 4		> 4	≤ 2		> 2
BSAC (2013)	≤ 2		> 2	≤ 4		> 4	≤ 2		> 2

BSAC: British Society for Antimicrobial Chemotherapy; CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute; EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing;

I: intermedijarno; R: rezistentno; S: senzitivno / I: intermediately ; R: resistant; S: sensitive

Tablica preuzeta [4, 5, 6] / Table reproduced from [4, 5, 6]

## Komercijalno dostupni oblici kolistina

Intravenski pripravak kolistina proizvodi se u formi kolistimetat natrij (KMN) koji se u organizmu hidrolizira u kolistin [8]. Za doziranje kolistina bitno je znati da 1 milijun međunarodnih jedinica (MIU) KMN odgovara 80 mg KMN-a odnosno 33,3 mg baze kolistina (KB) (Tablica 3) [2]. U Europi jačina proizvoda kolistina se izražava u MIU KMN, a u Americi u mg KB.

Ta su dva načina izražavanja doze kolistina u proteklih petnaestak godina prouzročila veliku zbunjenost među kliničarima i znanstvenicima, dovodeći bolesnike u opasnost zbog teških pogrešaka u doziranju. Bitno je naglasiti da je KMN neaktivna forma lijeka koja se u organizmu hidrolizira u kolistin koji ima antimikrobnu aktivnost [9]. Naime, 80 mg KMN-a nakon hidrolize *in vitro* postiže približno istu antimikrobnu aktivnost kao 33,3 mg kemijski čistog kolistina.

U Europskoj uniji se doza KMN mora propisivati i primjenjivati isključivo u međunarodnim jedinicama (IU). Na označavanju lijeka navodi se broj IU po bočici. Tablica za konverziju omogućuje preračunavanje europskog i američkog načina izražavanja jačine pripravka (Tablica 3) [2], no i tu može doći do različitih interpretacija. Pri konverziji MIU KMN u mg KB smatra se u Europi da 1 MIU (ili 80mg) KMN odgovara jačini od 33,3 mg KB, dok se u Americi često preračunava sa zaokruženom vrijednošću od 30 mg KB. Tako npr. pripravak deklariran da sadrži 150 mg KB se može preračunati da sadrži 4.5 MIU ili 5 MIU KMN, pa se ista dnevna doza u literaturi može naći opisana kao 9 MIU ili 10 MIU.

**Tablica 3.** Konverzija doze kolistimetat natrija (KMN-a)

**Table 3.** Conversion doses of colistin methanesulfonate (CMS)

Jačina / Strength		≈ masa KMN-a (mg)*
IU KMN	≈ mg KB	
12 500	0,4	1
150 000	5	12
1 000 000	34	80
4 500 000	150	360
9 000 000	300	720

1 mg KMN ima nominalnu jačinu djelatne tvari = 12 500 IU

Tablica preuzeta [2]

Data reproduced from [2]

## Farmakokinetika i farmakodinamika

S obzirom da se radi o starom antibiotiku, kolistin nije nikad prošao nužni razvojni proces lijeka te su informacije o farmakokinetici KMN i kolistina ograničene, a većina istraživanja datira tek od 2010. god.

Indeks AUC/MIC (odnos površine ispod koncentracijske krivulje i minimalne inhibicijske koncentracije) najbolje korelira s antimikrobnim učinkom. Kako bi se brzo postigla baktericidna koncentracija kolistina u krvi, potrebno je započeti liječenje dozom zasićenja [10].

Nakon infuzije kolistimetat natrija neaktivan predlijek pretvara se u aktivan kolistin. Pokazalo se da se vršne koncentracije kolistina u plazmi mogu dosegnuti i 7 sati nakon primjene kolistimetat natrija u kritičnih bolesnika. I KMN i kolistin pokazuju linearnu farmakokinetiku u klinički relevantnom rasponu doza.

## Distribucija kolistina

Volumen distribucije kolistina u zdravih dobrovoljaca je nizak i približno odgovara izvanstaničnoj tekućini. Značajno je povećan u kritičnih bolesnih. Vezivanje za proteine je umjereno, a smanjuje se pri višim koncentracijama. Ako nema upale moždanih ovojnica, penetracija u cerebrospinalnu tekućinu je minimalna, ali u slučaju upale moždanih ovojnica, povećava se. Intravenski primijenjen KMN ne prolazi kroz krvno-moždanu barijeru u klinički značajnoj mjeri. Intratekalna ili intraventrikularna primjena kolistimetat natrija u liječenju meningitisa nije sustavno istražena u kliničkim ispitivanjima te je podupiru samo prikazi slučajeva. Podatci koji podupiru doziranje vrlo su ograničeni.

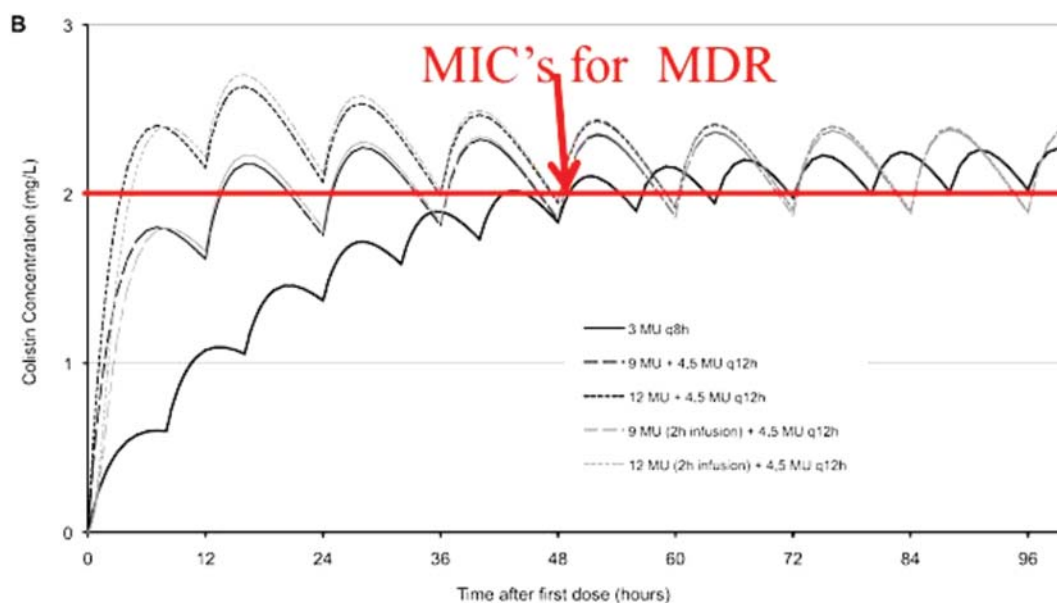
## Eliminacija kolistina

Procjenjuje se da se u zdravih ispitanika približno 30 % KMN pretvara u kolistin; njegov klirens ovisi o klirensu kreatinina, a kako se bubrežna funkcija smanjuje, veći udio KMN-a pretvara se u kolistin. U bolesnika s vrlo slabom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina < 30 mL/min) opseg konverzije može dosegnuti čak 60 do 70 % KMN-a. Kolistin se pretežno eliminira glomerularnom filtracijom. U zdravih se ispitanika od 60 % do 70 % KMN-a izlučuje mokraćom u neizmijenjenom obliku tijekom 24 sata.

Eliminacija aktivnoga kolistina nije u potpunosti utvrđena. Kolistin prolazi opsežnu reapsorpciju u bubrežnim tubulima te se može ukloniti nebubrežnim procesima ili bubrežnim metabolizmom, pri čemu je moguća akumulacija u bubrežima. Klirens kolistina smanjen je u slučaju oštećenja bubrežne funkcije, što može biti posljedica povećane konverzije KMN-a.

Poluvijek kolistina u zdravih ispitanika iznosi približno 3 h, a u bolesnika sa cističnom fibrozom približno 4 sata. U kritičnih bolesnika poluvijek se produljuje na približno 9–18 sati [11, 12].

Rezultati na animalnim modelima u radu Jian Li i suradnika [13] sugeriraju da se kolistin ne eliminira jetrom te da vezanje za proteine nije značajno. U hepatalnoj insu-



Slika preuzeta iz [15] / Reproduced from [15]

**Slika 1.** Doziranje kolistina na temelju podataka o farmakokinetici i farmakodinamici

**Figure 1.** Colistin dosing based on pharmacokinetic and pharmacodynamic data

ficijenciji nema razlike u farmakokinetici kolistina i KMN-a. Novije studije trebale bi determinirati eliminacijski put i metabolizam kolistina. Koncentracije kolistina perzistiraju u jetri, bubrezima, srcu, mišićima, dok se lijek loše distribuira u kosti, likvoru, plućnom parenhimu i pleuralnoj tekućini [14].

Plachouras i suradnici [15] su na bazi dva modela s različitim režimom doziranja prikazali da se primjenom kolistina s dozom zasićenja od 9–12 milijuna IU u infuziji trajanja 15 min do 2 sata uz dozu održavanja 4,5 milijuna IU svakih 12 h koncentracija iznad MIK-a postiže brže (za manje od 12 sati) u usporedbi s davanjem 3 milijuna IU svakih 8h. Svi bolesnici koji su bili uključeni u studiju su ispunjavali kriterije sepse i septičkog šoka. Akutna ozljeda bubrega javila se u 17 % bolesnika i rezultirala kliničkim oporavkom deset dana nakon prekida terapije. Ova studija je pokazala potrebu za većim dozama kolistina u kritičnih bolesnika.

Novija studija PK/PD kolistina Karnika i suradnika, pri doziranju u kritičnih bolesnika 2 milijuna IU svakih osam sati, pokazala je da se optimalna vrijednost omjera  $C_{max}/MIC > 8$  postiže kod infekcija uzrokovanim *A. baumannii*, a ne uzrokovanim *P. aeruginosa* [16].

Bergen i suradnici [17] istraživali su PK/PD odnos kolistina u liječenju infekcija uzrokovanih sa *P. aeruginosa* te su ustanovili da je učinak kolistina na *P. aeruginosa* u boljoj korelaciji s AUC/MIC omjerom ukupnog i nevezanog kolistina, negoli omjer  $C_{max}/MIC$ .

Imberti i suradnici [18] su mišljenja da optimalnu anti-biotsku terapiju ne određuje samo optimalna koncentracija lijeka u plazmi, već i mjesto infekcije. U populaciji kritičkih bolesnika pronašli su nedetektibilnu razinu kolistina u bronhoalveolarnom lavatu. Nakon intravenskog davanja kolistina u dozi 2 milijuna IU svakih 8h, vrijednost  $C_{max}$  kolistina bila je 2,21  $\mu\text{g}/\text{mL}$  nakon 48 sati. [18].

## Doziranje kolistina

Budući da se kolistin brzo eliminira putem bubrega, mladi i prethodno zdravi bolesnici koji imaju klirens kreatinina veći od 80 mL/min teže postižu stabilnu baktericidnu koncentraciju antibiotika u krvi. Bez primjene početne doze zasićenja, stabilne koncentracije kolistina u krvi se postižu tek za dva do tri dana. U kritično bolesnih pacijenata neophodno je, stoga, primijeniti početnu dozu zasićenja. Iako su recentne studije pokazale da je nefrotoksičnost kolistina puno rjeđa nego li se ranije mislilo, svejedno dozu treba prilagoditi bubrežnoj funkciji bolesnika i kontrolirati dodatne čimbenike rizika za razvoj bubrežnog oštećenja poput hipoalbuminemije, duljine antimikrobnog liječenja i istovremene uporabe drugih nefrotoksičnih lijekova.

Prema rezultatima druge studije Honore et al. [19] preporučuju da pacijenti, koji su na kontinuiranoj venovenskoj hemifiltraciji, moraju primiti veće doze kolistina, dozu zasićenja, te potom doze od 4,5 milijuna IU tri puta dnevno jer se lijek kontinuirano filtrira te značajno i apsorbira na dijaliznoj membrani.

**Tablica 4.** Preporučeno doziranje za kolistimetat natrij (KMN)  
**Table 4.** Recommended dosage of colistin methanesulfonate (CMS)

Kategorija pacijenata Patient categories	Doziranje za postizanje koncentracije kolistina u serumu 2mg/L Dose to target average serum level 2 mg/L
Svi pacijenti All patients	<b>Doza zasićenja:</b> (preporuča se kod kritično bolesnih pacijenata) <b>Loading dose:</b> (recommended for critically ill patients) 9 MIU za pacijente > 60kg 9 MIU for patients > 60 kg 6 MIU za pacijente < 60kg 6 MIU for patients < 60 kg
	<b>Doza održavanja:*</b> <b>Maintenance total daily dose:*</b>
Pacijenti koji imaju klirens kreatinina $\geq 50$ mL/min Patients with creatinine clearance $\geq 50$ mL/min	za odrasle i djecu težu od 40kg: 9 MIU for adults and children above 40 kg: 9 MIU
Pacijenti koji imaju klirens kreatinina <50 mL/min Patients with creatinine clearance <50 mL/min	Klirens reatinina / dnevna doza/ Creatinine clearance /daily dose/ 30 – 40 mL/min / 6 MIU 20 mL/min / 5 MIU 10 mL/min / 4 MIU
Pacijenti na intermitentnoj hemodijalizi Patients on intermittent hemodialysis	2,25 MIU dnevno u dane bez dijalize 2.25 MIU on the day without hemodialysis 3 MIU dnevno na dan hemodijalize, prva doza nakon hemodijalize 3 MIU on the day of hemodialysis, first dose after hemodialysis
Pacijenti na hemodijafiltraciji Patients on continuous renal replacement	9 MIU dnevno 9 MIU daily

\* podijeljena u dvije doze, prva doza se daje 24h nakon doze zasićenja, iako neki autori preporučuju prvu dozu održavanja nakon 12 h (kod pacijenata sa kreatinin klirensom > 80 mL/min)

\* administered in two divided doses, first maintenance dose 24 h after loading dose, some authors recommended first dose maintenance after 12 hours (patients with creatinine clearance > 80mL/min)

MIU: milijun internacionalnih jedinica

MIU: million international units

Podaci za tablicu uzeti su iz [2]. / Data reproduced from [2].

## Kombinirano liječenje i sinergizam

Kolistin se često koristi u kombinaciji s drugim antibioticima iako ne postoje podatci da takvo liječenje ima više uspjeha u odnosu na monoterapiju.

Međutim, postantimikrobni efekt te fenomen heterorezistencije, pogotovo za *A. baumannii*, davanje kolistina u manjim intervalima, smanjuje mogućnost razvoja rezistencije na kolistin. Prema novijim studijama te meta-analizama zabrinjavajuća je, ne samo suboptimalna koncentracija lijeka u plazmi, već i mala koncentracija lijeka u tkivu pluća kod intravenskog davanja kolistina, dok se davanje inhalacijskog kolistina u liječenju MDR Gram-negativnih bakterija čini obećavajućim.

Od svih antibiotika koji su se koristili u ispitivanjima za kombinirano liječenje s kolistinom, rimfapicin ima značajnu učinkovitost prema *in vitro* studijama liječenja MDR Gram-negativnih bakterijskih infekcija [20, 21, 22, 23, 24].

Pertrosillo i suradnici [25] uspoređivali su studije kolistina u monoterapiji, u odnosu na kombinirano liječe-

nje na animalnom modelu. Otkrili su sinergistički učinak u svih devet studija ispitivanja kolistina i rimfapicina, dok su u kombinaciji s karbapenemima prikazali sinergistički učinak u dvije od tri studije.

Kolistin kombiniran s tigeciklinom nije pokazao dobar sinergistički učinak [26] u studiji Petersena i suradnika objavljenoj 2006. god. U nešto novijoj studiji (2011.god.) Sheng i suradnici prikazali su dobru *in vitro* aktivnost kombinacija kolistina i tigeciklina za karbapenem-resistentni *A. baumannii* [27]. U novijim studijama (2014. god.) opisan je sinergizam levofloksacina i kolistina [28]. Pankuch i suradnici [29] proučavali su sinergistički učinak subinhibitornih koncentracija meropenema i kolistina i otkrili su značajan sinergizam kod *A. baumannii* infekcija u 6., 12. i 24. satu terapije, dok sinergističkog efekta u liječenju infekcija uzrokovanih *P. aeruginosa* nije bilo.

Souli i suradnici su, radeći studiju [30] kombinacije kolistina s imipenemom (bez obzira na MIK) u liječenju *K. pneumoniae* infekcije pokazali sinergističku aktivnost u izolata koji su osjetljivi na oba lijeka ili samo na kolistin,



dok se rijetko pokazao učinak na kolistin neosjetljive sojeve.

Bergen i suradnici [31] su radili nešto noviju studiju koja pruža važne informacije za optimalno djelovanje kolistin-imipenem kombinacije, ciljajući na kolistin osjetljivu i kolistin otpornu subpopulaciju *P. aeruginosa*.

Druga studija [32] pokazala je da kombinacije kolistin-meropenem; kolistin-rifampicin; te kolistin-minociklin, *in vitro* imaju sinergističko djelovanje na MDR *A. baumannii*.

Sinergistički učinak kolistina u kombinaciji s teikoplaninom protiv MDR sojeva *A. baumannii* prikazan je u studiji koju su radili Waseham i sur. [33].

Garmacho i suradnici radili su studiju kombinacije glikopeptida-kolistina u liječenju *A. baumannii* infekcija, a kliničko izlječenje, mikrobiološka eradikacija i smrtnost bila je slična u obje grupe, s naglaskom da je akutna ozljeda bubrega bila veća u grupi glikopetid-kolistin (55,2 vs. 28 %;  $p = 0,04$ ) [34].

Studija koju su objavili Leu i sur. 2013. godine [35] pokazala je da je sinergija imipenema i kolistina protiv imipenem neosjetljivog MDR *A. baumannii* značajno bolja kada je koncentracija kolistina u plazmi 1 mg/L u odnosu na 0,5 mg/L.

## Kolistin u kliničkoj praksi

### Kolistin u upali pluća

Zadnjih desetak godina postoji veliki broj studija u kojima se kolistin upotrebljava u liječenju pneumonija u pacijenata bez cistične fibroze. Mora se naglasiti da je klinička efikasnost u liječenju hospitalno akviriranih pneumonija premašila 55 % i može se komparirati s liječenjem karbapenemima, piperacilin/tazobaktamom te ampicilin/sulbaktamom [36]. Radi se uglavnom o retrospektivnim studijama s različitim doziranjem te istovremenom uporabom drugih antibiotika, pa je upitna mogućnost uspoređivanja istih.

### Primjena kolistina inhalacijom

Indikacija za terapiju inhalacijskim kolistinom, prema *European Medicines Agency* (2014.) je: kronična infekcija pluća uzrokovana *Pseudomonas aeruginosa* u odraslih i djece s cističnom fibrozom. Liječenje inhalacijskim kolistinom nije odobreno za liječenje hospitalno akviriranih pneumonija, pneumonije povezane s respiratorom (VAP) ni kao monoterapija, a ni kao dodatak intravenskoj terapiji [2].

Studija farmakokinetike kolistina nakon inhalacije [40] u pacijenata s cističnom fibrozom je pronašla da jedna

doza od 2 milijuna IU nakon 12 sati postiže značajnu koncentraciju kolistina u sputumu uz nisku razinu u serumu i urinu.

U drugoj eksperimentalnoj studiji iz 2010. god. [41] mjerena je koncentracija kolistina u tkivu pluća kod pneumonije uzrokovane s *P. aeruginosa* u animalnom modelu. Kolistin je ordiniran intravenski svakih 8 sati i inhalacijski svakih 12 sati. Nije detektiran u plućnom tkivu nakon intravenskog davanja, dok je nakon inhalacijske terapije vršna koncentracija u plućima visoka, značajno veća u segmentu pluća s umjerenim žarištem, a u pacijenata s težom pneumonijom koncentracija u plućima je bila manja.

Drugi sustavni pregled liječenja inhalacijskog kolistina u liječenju VAP-a, od Valachisa i suradnika [38] (uključuje 8 studija te 690 pacijenata) ukazao je na statistički značajno poboljšanje u kliničkom odgovoru kao i u mikrobiološkoj eradikaciji kada je kolistin u aerosolu dodan standardnoj antimikrobnoj terapiji u komparaciji s pacijentima koji primaju intravenski kolistin. Smrtnost u grupama nije bila značajno različita.

Kolistin se otapa u 4–6 mL 0,9 % NaCl te se preko preko nebulizatora inhalira. Za uspješniju i optimalnu inhalaciju bitan je tip nebulizatora koji do sada još nije standardiziran te veličina čestica, pozicija pacijenta, a na uspjeh terapije utječe i težina opstrukcije respiratornog puta [42].

Optimalno doziranje još nije utvrđeno [43].

### Doziranje kolistina inhalacijom:

Odrasli, adolescenti i djeca u dobi od  $\geq 2$  godine

– 1–2 milijuna IU dva do tri puta na dan (maks. 6 milijuna IU/dan)

Djeca u dobi od  $< 2$  godine

– 0,5–1 milijuna IU dvaput na dan (maks. 2 milijuna IU/dan) [2]

### Intratekalna i intraventrikularna primjena

Meningitis uzrokovan MDR Gram-negativnim patogenima ima visoku smrtnost, a terapijske mogućnosti su ograničene. Nepostizanje adekvatne koncentracije kolistina u likvoru nakon intravenskog davanja nalaže intratekalnu/intraventrikularnu primjenu lijeka.

Studija Imberti i suradnika [44] prikazala je 92 bolesnika kod kojih je provedeno liječenje posttraumatskog ili postoperativnog Gram-negativnog meningitisa koji su terapiju primili intratekalno ili intraventrikularno KMN. Kolistin je primjenjivan istovremeno intravenski i intraventrikularno u dozama 65.000 ili 130.000 IU dnevno. Primjenom se postigla koncentracija kolistina u cerebrospinalnoj tekućini (CSF) ispod minimuma MIK od 2 mg/L i  $AUC = -24/MIK$  između 74 i 141 i  $C_{max}/MIK$  između 45

i 72. Kliničko, odnosno mikrobiološko izlječenje je bilo oko 90 %. Nuspojave su bile aseptički meningitis u 15 % pacijenata.

Druga studija prikazuje da se lijek ordiniran intratekalno ne distribuira jednakomjerno likvorom te da je koncentracija lijeka u ventrikulima manja, dok intraventriku-

**Tablica 5.** Kratak pregled tri meta analize kolistina u liječenju pneumonija povezanih s respiratorom

**Table 5.** Summary of 3 meta-analyses of colistin for the treatment of ventilator-associated pneumonia

Meta-analiza / Meta-analysis	Ishod / Outcome		
	Kliničko izlječenje Clinical cure	Mikrobiološka eradikacija Microbiological eradication	Smrtnost u JIL-u Mortality in ICU
A. Florescu et al. [36]			
Kolistin-kontrolna grupa	Nije značajno; 6 dvostrukih studija, 359 pacijenata (OR 1,14 [95 % CI 0,74–1,77; p = 0,56]; I <sup>2</sup> = 0 %; Q = 4,98 [p = 0,42])	Nije značajno; 2 studije, 128 pacijenata (OR 1,997 [95 % CI 0,97–4,12; p = 0,06]; I <sup>2</sup> = 2,48 %; Q = 1,03 [p = 0,31])	Nije značajno; 2 studije, 155 pacijenata (OR 1,27 [95 % CI 0,66–2,43; p = 0,47]; I <sup>2</sup> = 0 %; Q = 0,057 [p = 0,81])
Colistin-control group	Not significant, 6 two-arm studies, 359 patients (OR 1.14 [95 % CI 0.74–1.77; p = 0.56]; I <sup>2</sup> = 0 %; Q = 4.98 [p = 0.42])	Not significant; 2 studies, 128 patients (OR 1.997 [95 % CI 0.97–4.12; p = 0.06]; I <sup>2</sup> = 2.48 %; Q = 1.03 [p = 0.31])	Not significant: 2 studies, 155 patients (OR 1,27 [95 % CI 0.66–2.43; p = 0.47]; I <sup>2</sup> = 0 %; Q = 0.057 [p = 0.81])
Pojedinačne studije	Značajno; 13 studije, 429 pacijenata (95 % CI 0,64–0,80; Q = 55,3; p < 0,0001)	Značajno; 9 studija, 267 pacijenata (95 % CI 0,44–0,79; Q = 121,56; p < 0,0001)	Značajno; 5 studija, 257 pacijenata (95 % CI 0,15–0,42; Q = 43,61; p < 0,0001)
Single-arm studies	Significant; 13 studies, 429 patients (95 % CI 0.64–0.80; Q = 55.3; p < 0.0001)	Significant: 9 studies, 267 patients (95 % CI 0.44–0.79; Q = 121.56; p < 0.0001)	Significant; 5 studies, 257 patients (95 % CI 0.15–0.42; Q = 43.61; p < 0.0001)
B. Gu et al. [37]			
Kolistin-Betalaktami	Nije značajno; 6 studija, 507 pacijenata (OR = 1,95 % CI 0,68–1,47, p = 0,99, I <sup>2</sup> = 0 %)	Nije značajno; 3 studije, 91 pacijent (OR = 0,64, 95 % CI 0,18–2,22, p = 0,48, I <sup>2</sup> = 38 %)	Nije značajno; 3 studije, 320 pacijenata; (OR = 1,02, 95 % CI 0,60–1,72, p = 0,95, I <sup>2</sup> = 0 %)
Colistin versus β-Lactam	Not significant; 6 studies, 507 patients (OR = 1,95 % CI 0.68–1.47, p = 0.99, I <sup>2</sup> = 0 %)	Not significant; 3 studies, 91 patients (OR = 0.64, 95 % CI 0.18–2.22, p = 0.48, I <sup>2</sup> = 38 %)	Not significant; 3 studies, 320 patients; (OR = 1.02, 95 % CI 0.60–1.72, p = 0.95, I <sup>2</sup> = 0 %)
AS + IV Kolistin-kolistin IV monoterapija	Značajno; 3 studije, 415 pacijenata (OR = 2,12, 95 % CI 1,40–3,20, p = 0,0004, I <sup>2</sup> = 0 %)	Nije značajno; 2 studije, 242 pacijenata (OR = 1,29, 95 % CI 0,63–2,63, p = 0,48, I <sup>2</sup> = 43 %)	Nije značajno; 3 studije, 415 pacijenata (OR = 0,75, 95 % CI 0,50–1,11, p = 0,15, I <sup>2</sup> = 0 %)
AS + IV Colistin - Colistin IV monotherapy	Significant; 3 studies, 415 patients (OR = 2.12, 95 % CI 1.40–3.20, p = 0.0004, I <sup>2</sup> = 0 %)	Not significant: 2 studies, 242 patients (OR = 1.29, 95 % CI 0.63–2.63, p = 0.48, I <sup>2</sup> = 43 %)	Not significant: 3 studies, 415 patients (OR = 0.75, 95 % CI 0.50–1.11, p = 0.15, I <sup>2</sup> = 0 %)
Terapija kombinirana s kolistinom-kolistin monoterapija	Nije značajno; 5 studija, 245 pacijenata (OR = 1,38, 95 % CI 0,81–2,33, p = 0,23, I <sup>2</sup> = 0 %)	Nije značajno; 4 studije, 212 pacijenata (OR = 1,49, 95 % CI 0,79–2,83, p = 0,22, I <sup>2</sup> = 0 %)	Nije značajno; 2 studije, 123 pacijenta (OR = 0,48, 95 % CI 0,22–1,03, p = 0,06, I <sup>2</sup> = 0 %)
Colistin-combined therapy versus colistin monotherapy	Not significant; 5 studies, 245 patients (OR = 1.38, 95 % CI 0.81–2.33, p = 0.23, I <sup>2</sup> = 0 %)	Not significant; 4 studies, 212 patients (OR = 1.49, 95 % CI 0.79–2.83, p = 0.22, I <sup>2</sup> = 0 %)	Not significant; 2 studies, 123 patients (OR = 0.48, 95 % CI 0.22–1.03, p = 0.06, I <sup>2</sup> = 0 %)

nastavak Tablice 5.

Meta-analiza / Meta-analysis	Ishod / Outcome		
	Kliničko izlječenje Clinical cure	Mikrobiološka eradikacija Microbiological eradication	Smrtnost u JIL-u Mortality in ICU
C. Valachis et al. [38]			
AS kolistin dodan standardnoj terapiji – IV kolistin	Značajno; 8 studija, 690 pacijenata (OR, 1,57; 95 % CI, 1,14–2,15; p = 0,006)	Značajno; 7 studija, 479 pacijenata (OR, 1,61; 95 % CI, 1,11–2,35; p = 0,01)	Nije značajno; 7 studija, 668 pacijenata (OR, 0,74; 95 % CI, 0,54–1,01; p = 0,06)
AS colistin added therapy – IV colistin	Significant; 8 studies, 690 patients (OR, 1.57; 95 % CI, 1.14–2.15; p = 0.006)	Significant; 7 studies, 479 patients (OR, 1.61; 95 % CI, 1.11–2.35; p = 0.01)	Not significant; 7 studies, 668 patients (OR, 0.74; 95 % CI, 0.54–1.01; p = 0.06)
AS kolistin monoterapija-IV kolistin	Nije značajno; 2 studije, 31 pacijent	Nije značajno; 2 studije, 31 pacijent	
AS colistin monotherapy versus IV colistin	Not significant; 2 studies, 31 patient	Not significant; 2 studies, 31 patient	

AS aerosol, IV intraveneski / AS aerosolized, IV intravenous.

Tablica preuzeta iz [39] / Table reproduced from [39]

larno davanje rezultira visokim koncentracijama lijeka u likvoru.

U studiji koja je uključila 81 bolesnika postignuto je kliničko izlječenje u 89 % slučajeva intratekalnom primjenom 125 000 IU/dan kolistina u prosječnom trajanju od 18,5 dana.

### Kolistin u pedijatrijskoj populaciji

Podatci koji podupiru režim doziranja u pedijatrijskih bolesnika vrlo su ograničeni.

Djeca tjelesne težine  $\leq 40$ kg:

- Doza od 75 000–150 000 IU/kg/dan podijeljena na 3 zasebne doze.

U djece tjelesne težine  $> 40$  kg:

- potrebno je razmotriti primjenu preporuka za doziranje u odraslih. EMA [2]

U djece s cističnom fibrozom opisana je primjena doze  $> 150 000$  IU/kg/dan. Nema podataka o primjeni ni visini udarne doze u kritično bolesne djece. Nisu uspostavljene preporuke za doziranje u djece s oštećenjem bubrežne funkcije.

### Rezistencija

Kolistin je jeftin lijek koji se nije dugo primjenjivao u humanoj medicini. Mogućnost davanja peroralnim putem

omogućila je široku uporabu u veterini za hranjenje životinja (kao stimulator rasta) te za profilaksu. Među najvećim proizvođačima kolistina za upotrebu u veterini su Kina, Danska i Indija.

Od 2006. godine u EU je zabranjena uporaba kolistina kao stimulatora rasta, ali se još upotrebljava u profilaksi te je u Europi jedan od pet najprodavanijih antibiotika u veterini.

Prema izvještaju AMEG (*Antimicrobial Advice ad hoc Expert group*) objavljenom 2013. god., rezistencija na kolistin je bila determinirana kromosomskom mutacijom regija koje kodiraju PmrA/B i PhoP/Q regulatorne sustave.

S obzirom da se radilo o nestabilnoj kromosomskoj mutaciji, uz odsustvo gena za horizontalni prijenos mutacije, smatralo se da je rizik za brzi nastanak širenja rezistencije na kolistin malen.

U studenom 2015. kineski su autori u *Lancet Infectious Diseases* opisali novi mehanizam rezistencije na kolistin. Istraživali su rezistenciju na kolistin u *E. coli* i *K. pneumoniae* u razdoblju od 2011. do 2014. god. iz uzorka životinja iz klaonice, mesnice i uličnih prodavača, te u bolesnika dviju bolnica. Dokazali su prisustvo gena koji kodira *mcr-1* u 15 % uzoraka svježe piletine, 21 % uzoraka u klaonici svinja te u 1 % pacijenata s infekcijom [46]. Plazmid koji nosi gen za *mcr-1* prenosi se iz *E. coli* primatelju kojugacijom s frekvencijom 10<sup>-1</sup> do 10<sup>-3</sup> stanica.

Gen *mcr-1* smješten je na plazmidu te se širi horizontalnim putem, a njegov transfer u MDR *Enterobacteria-*



*ceae* kompromitirat će mogućnost liječenja, pogotovo jer za sada nema antibiotika koji bi liječio infekcije uzrokovane sojevima koje su akvirirali plazmidski stečenu rezistenciju na kolistin i metalo-beta-laktamaze.

*European Molecular Biology Laboratory* do sada je potvrdio postojanje *mcr-1* gena u više od deset zemalja EU.

U prosincu 2015. u Danskoj su potvrđeni izolati *E. coli* koji posjeduju *mcr-1* gen kod bolesnika s bakterijemijom te u pet izolata *E. coli* iz uvezenih pilića. Izolirana *E. coli* je osjetljiva samo na karbapeneme [47].

U siječnju 2016. u *Lancet Infectious Diseases* je objavljen članak o istraživanju koje su proveli Surbi i suradnici koji su pretraživali izolate od 2011. do 2012. god. iz pasivnog nadzora dijareje u goveda i svinja u Belgiji. Detektirali su postojanje *mcr* gena u 105 *E. coli* sojeva [48].

Također u *Lancet Infectious Diseases* objavljen je članak u kojem su prikazali izolat *E. coli* koji je akvirirao plazmidsku karbapenem i kolistin rezistenciju iz urinokulture osamdesettrogodišnjeg pacijenta s divertikulitisom te kroničnom renalnom insuficijencijom. Soj je rezistentan na sve beta-laktame (osim aztreonama), intermedijalno osjetljiv, odnosno rezistentan na karbapeneme (MIK meropenema bio je 2 µg/mL) te osjetljiv na amikacin, tigeciklin, fosfomicin, rezistentan je na kolistin sa MIK-om od 4µg/mL [49].

Europska agencija za lijekove (EMA) je u siječnju 2016. godine primila zahtjev od Europske komisije za ažuriranjem savjeta o primjeni kolistina u veterini, te za uklanjanjem indikacija za preventivnim davanjem kolistina životinjama. Preporučeno je da indikacija za primjenu kolistina u veterini bude samo terapija inficiranih, te da se nađu novi modaliteti liječenja i poboljša sustav praćenja rezistencije na kolistin. [50].

## Nuspojave

Iako su recentne studije pokazale da je nefrotoksičnost kolistina puno rjeđa nego li se ranije mislilo potrebno je nadzirati bubrežnu funkciju u svih bolesnika na početku i tijekom terapije. [51]. Dozu treba prilagoditi bubrežnoj funkciji bolesnika i kontrolirati dodatne čimbenike rizika za razvoj bubrežnog oštećenja poput hipoalbuminemije, duljine antimikrobnog liječenja, šećerne bolesti, debljine i istovremene uporabe drugih nefrotoksičnih lijekova. Korist dugotrajnog liječenja potrebno je odvući u odnosu na potencijalno povećan rizik od bubrežne toksičnosti te selekciju rezistencije na kolistin [51].

U nedavno objavljenoj preliminarnoj studiji u kojoj su korištene visoke doze kolistina (9 milijuna IU dva puta dnevno) u kritičnih bolesnika, akutna ozljeda bubrega razvila se tijekom liječenja u 18 % slučajeva, nije zahtijevala

liječenje i povlačila se nakon 10 dana od prekida terapije [52].

Poznato je da KMN smanjuje presinaptičko otpuštanje acetilkolina na neuromuskularnom spoju i stoga se u pacijenata s miastenijom gravis mora primjenjivati uz najveći oprez i samo ako je to posve neophodno.

U ranim studijama neurotoksičnost je bila dokumentirana u 7 % slučajeva poput parestezije lica, mišićne slabosti, vrtoglavice, nerazgovjetna govora, vazomotoričke nestabilnosti, vidnih smetnji, konfuzije, psihoze i apneje [53].

Međutim, u novijim studijama neurotoksičnost se rijetko spominje. Korist dugotrajnog liječenja potrebno je odvući u odnosu na potencijalno povećan rizik od bubrežne toksičnosti te selekciju rezistencije na kolistin. Neurotoksičnost može biti trigerirana rizičnim faktorima kao što su hipoksija, uporaba mišićnih relaksansa, narkotici, sedativi ili steroidi [51].

## Zaključak

Da bi se učinkovito odgovorilo na širenje antimikrobne rezistencije, te osigurala dostupnost djelotvornih i sigurnih antibiotika, moramo voditi računa o faktorima sigurnosti i efikasnosti korištenja trenutno najznačajnijeg polimiksina, kolistina.

Stoga je nužna uniformiranost doziranja lijeka izražena u IU te potreba za novim randomiziranim istraživanjima i prospektivnim studijama u kojima bi se pratili učinci terapijske doze i način primjene u liječenju specifične populacije pacijenata.

## Literatura

- [1] Velkov T, Thompson PE, Nation RL, Li J. Structure-activity relationships of polymyxin antibiotics. *J Med Chem* 2010; 53: 1898–916.
- [2] EMA Assessment report, Article 31 of Directive 2001/83/EC
- [3] Balaji V, Jeremiah SS, Baliga PR. Polymyxins: antimicrobial susceptibility concerns and therapeutic options. *Indian J Med Microbiol.* 2011; 29: 230–42.
- [4] Karaiskos I, Giamarellou H. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative pathogens: current and emerging therapeutic approaches. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15(10): 1351–70.
- [5] Clinical Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 23rd Informational Supplement M 100–S24. CLSI; Wayne, PA, USA; 2016
- [6] The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing-EUCAST. Clinical Breakpoints. Available from: <http://www.eucast.org/>

- [7] Li J, Rayner CR, Nation RL, Owen RJ, Spelman D, Tan KE, et al. Heteroresistance to colistin in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:2946–50.
- [8] Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, Paterson DL, Shoham S, Jacob J, Silveira FP, Forrest A, Nation RL. 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; 55(7): 3284–94.
- [9] Bergen PJ, Li J, Rayner CR, Nation RL. Colistin methanesulfonate is an inactive prodrug of colistin against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006; 50(6): 1953–8.
- [10] Bergen PJ, Landersdorfer CB, Zhang J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of old polymyxins: what is new? *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012; 74: 213–23
- [11] 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): 781–5.
- [12] Li J, Milne RW, Nation RL, Turnidge JD, Coulthard K, Valentine J. Simple method for assaying colistin methanesulfonate in plasma and urine using high-performance liquid chromatography. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46(10): 3304–7.
- [13] Li J, Milne RW, Nation RL, Turnidge JD, Smeaton TC, Coulthard K. Use of high-performance liquid chromatography to study the pharmacokinetics of colistin sulfate in rats following intravenous administration. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47(5): 1766–70.
- [14] Nation RL, Li J. Colistin in the 21st century. *Curr Opin Infect Dis*. 2009; 22: 535–43.
- [15] Plachouras D, Karvanen M, Friberg LE, et al. Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 3430–6.
- [16] Karnik ND, Sridharan K, Jadhav SP, Kadam PP, Naidu RK, Namjoshi RD, et al. Pharmacokinetics of colistin in critically ill patients with multidrug-resistant Gram-negative bacilli infection. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69: 1429–36.
- [17] Bergen PJ, Bulitta JB, Forrest A, Tsuji BT, Li J, Nation RL. Pharmacokinetic/pharmacodynamic investigation of colistin against *Pseudomonas aeruginosa* using an *in vitro* model. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 3783–9.
- [18] 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; 138: 13339.
- [19] Honoré PM, Jacobs R, Joannes-Boyau O, et al. Continuous renal replacement therapy-related strategies to avoid colistin toxicity: a clinically orientated review. *Blood Purif*. 2014; 37(4): 291–5.
- [20] Giamarellos-Bourboulis EJ, Xirouchaki E, Giamarellou H. Interactions of colistin and rifampin on multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis*. 2001; 40(3), 117–120.
- [21] Giamarellos-Bourboulis EJ, Sambatakou H, Galani I, Giamarellou H. *In vitro* interaction of colistin and rifampin on multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Chemother*. 2003; 15(3), 235–238.
- [22] Hogg GM, Barr JG, Webb CH. *In vitro* activity of the combination of colistin and rifampicin against multidrug-resistant strains of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob. Chemother* 1998; 41(4), 494–495.
- [23] Motaouakkil S, Charra B, Hachimi A, et al. Colistin and rifampicin in the treatment of nosocomial infections from multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *J Infect* 2006; 53(4), 274–278.
- [24] Bassetti M, Repetto E, Righi E, et al. Colistin and rifampicin in the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *J. Antimicrob. Chemother* 2008; 61(2), 417–420.
- [25] Petrosillo N, Ioannidou E, Falagas ME. Colistin monotherapy vs. combination therapy: evidence from microbiological, animal and clinical studies. *Clin Microbiol Infect*. 2008; 14: 816–27.
- [26] Petersen PJ, Labthavikul P, Jones CH, Bradford PA. *In vitro* antibacterial activities of tigecycline in combination with other antimicrobial agents determined by checkerboard and time-kill kinetic analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2006; 57: 573–6.
- [27] Sheng WH, Wang JT, Li SY, et al. Comparative *in vitro* antimicrobial susceptibilities and synergistic activities of antimicrobial combinations against carbapenem-resistant *Acinetobacter* species: *Acinetobacter baumannii* versus *Acinetobacter* genospecies 3 and 13TU. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis*. 2011; 70(3), 380–386.
- [28] Safarika A, Galani I, Pistiki A, Giamarellos-Bourboulis EJ. Time-kill effect of levofloxacin on multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: synergism with imipenem and colistin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015; 34(2): 317–23.
- [29] Pankuch GA, Lin G, Seifert H, Appelbaum PC. Activity of meropenem with and without Ciprofloxacin and Colistin against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 333–6.
- [30] Souli M, Rekatsina PD, Chryssouli Z, Galani I, Giamarellou H, Kanellakopoulou K. Does the activity of the combination of imipenem and colistin *in vitro* exceed the problem of resistance in metallo-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates? *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53: 2133–5.
- [31] Bergen PJ, Forrest A, Bulitta JB, et al. Clinically relevant plasma concentrations of colistin in combination with imipenem enhance pharmacodynamic activity against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* at multiple inocula. *Antimicrob. Agents Chemother* 2011; 55(11), 5134–5142
- [32] Liang W, Liu XF, Huang J, Zhu DM, Li J, Zhang J. Activities of colistin- and minocycline-based combinations against extensive drug resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from intensive care unit patients. *BMC Infect Dis*. 2011; 11: 109.
- [33] Wareham DW, Gordon NC, Hornsey M. *In vitro* activity of teicoplanin combined with colistin versus multidrug-resistant strains of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66(5): 1047–51.
- [34] Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, Gutiérrez-Pizarra A, Espejo-Gutiérrez de Tena E, Artero-González ML, Corcia-Palomo Y, Bautista-Paloma J. Clinical efficacy and safety of the combination of colistin plus vancomycin for the treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Chemotherapy* 2013; 59(3): 225–31.
- [35] Leu HS, Ye JJ, Lee MH, Su LH, Huang PY, Wu TL, Huang CT. Synergy of imipenem/colistin methanesulfonate combinations against imipenem-nonsusceptible multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Microbiol Immunol Infect*. 2013 Jul 5.
- [36] Florescu DF, Qiu F, McCartan MA, Mindru C, Fey PD, Kalil AC. What is the efficacy and safety of colistin for the treatment of ven-

- tilator-associated pneumonia? A systematic review and meta-regression. *Clin Infect Dis.* 2012;54(5): 670–80.
- [37] Gu WJ, Wang F, Tang L, Bakker J, Liu JC. 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; 44(6): 477–85.
- [38] 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; 43(3): 527–33.
- [39] Gurjar M. Colistin for lung infection: an update. *J Intensive Care.* 2015; 3(1): 3.
- [40] 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; 57: 306–11.
- [41] 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; 36: 1147–55.
- [42] Antoniu SA, Cojocaru I. Inhaled colistin for lower respiratory tract infections. *Expert Opin Drug Deliv* 2012; 9: 333–42.
- [43] Lu Q, Luo R, Bodin L, et al. Nebulized Antibiotics Study Group Efficacy of high-dose nebulized colistin in ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Anesthesiology* 2012; 117(6): 1335–47.
- [44] Imberti R, Cusato M, Accetta G, et al. Pharmacokinetics of colistin in cerebrospinal fluid after intraventricular administration of colistin methanesulfonate. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56(8): 4416–21.
- [45] Karaiskos I, Galani L, Baziaka F, Giamarellou H. Intraventricular and intrathecal colistin as the last therapeutic resort for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventriculitis and meningitis: a literature review. *Int J Antimicrob Agents.* 2013; 41(6): 499–508.
- [46] 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* 2015; 3099: 1–8.
- [47] Hasman, H, Hammerum, A, Hansen, F et al. Detection of *mcr-1* encoding plasmid-mediated colistin-resistant *Escherichia coli* isolates from human bloodstream infection and imported chicken meat, Denmark 2015. *Euro Surveill.* 2015; 20(49).
- [48] Surbhi Malhotra-Kumar, Basil Britto Xavier, Anupam J Das, et al. Colistin resistant *Escherichia coli* harbouring *mcr 1* isolated from food animals in Hanoi Vietnam. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16(3): 286–7.
- [49] Poirel, L., Kieffer, N., Liassine, et al. Plasmid-mediated carbapenem and colistin resistance in a clinical isolate of *Escherichia coli*. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16(3): 281.
- [50] EMA. EMA advice on use of colistin in animals to be updated EMA acts upon request from European Commission following detection of colistin-resistant bacteria. 11/01/2016
- [51] Spapen H, Jacobs R, Van Gorp V, Troubleyn J, Honoré PM. Renal and neurological side effects of colistin in critically ill patients. *Ann Intensive Care.* 2011; 1(1): 14.
- [52] Dalfino L, Puntillo F, Mosca A, 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; 54(12): 1720–6.
- [53] Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care.* 2006; 10(1): R27.