

18 listopada 2019. Dzień I: miejsce kolistyny w terapii zakażeń

Na podstawie: Brian T. Tsuji et al. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Antiinfective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). Pharmacotherapy 2019;39(1):10–39

Uwaga 1.

Informacje o dawkowaniu dotyczą dostępnego w Polsce preparatu kolistymetat sodu.

Uwaga 2.

Podawane w zaleceniach dawkowanie jest w wielu punktach rozbieżne z dawkowaniem podanym w karcie charakterystyki preparatu Colistin TZF. W opinii Stowarzyszenia Epidemiologii Szpitalnej, dawkowanie antybiotyków powinno wynikać z aktualnej wiedzy medycznej oraz z modeli PK/PD (farmakokinetycznych/farmakodynamicznych).

Opublikowane wytyczne dotyczące stosowania polimiksyn: kolistyny (polimiksyny E) oraz polimiksyny B zostały zaakceptowane przez American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Antiinfective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), oraz Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). Praca zawiera szereg ważnych rekomendacji, skierowanych głównie do lekarzy praktyków.

Polimiksyny dostępne są na rynku od lat 50-tych XX wieku i charakteryzują się unikalnym mechanizmem działania polegającym na uszkodzaniu błony zewnętrznej bakterii Gram-ujemnych. W ostatnich latach wzrasta zainteresowanie tymi lekami jako elementem terapii ratunkowej w zakażeniach Gram-ujemnymi patogenami wielolekoopornymi. Referencyjną metodą oznaczania wrażliwości na kolistynę pozostaje nadal metoda mikrorozcieńczeń w bulionie. EUCAST wyznaczył wartość MIC dla wrażliwych szczepów *Acinetobacter sp.*, *Pseudomonas aeruginosa* i Enterobacterales na poziomie ≤ 2 mg/L. Obecnie pilnych prac wymaga opracowanie wiarygodnych metod oznaczania wrażliwości bardziej przydatnych w codziennej praktyce niż metoda mikrorozcieńczeń. W badaniach in vitro i na modelu zwierzęcym skuteczność polimiksyn koreluje najbardziej ze wskaźnikiem fAUC:MIC. Dla obu leków zalecana jest wartość ok. 50 mg

godz/L co odpowiada średniemu stężeniu leku w surowicy 2mg/L. Przekroczenie tych wartości znacznie zwiększa ryzyko nefrotoksyczności, jednocześnie wartości te nie zawsze są wystarczające dla uzyskania efektu klinicznego w zakażeniach dolnych dróg oddechowych. U chorych z zapaleniem płuc, zaleca się stosowanie polimiksyn w inhalacji jako uzupełnienia leczenia systemowego. Ze względu na to, że kolistyna jest prolekiem wymagającym transformacji w formę aktywną, zdaniem ekspertów, polimiksyna B może być bardziej skuteczna u chorych w stanie krytycznym i wiązać się z mniejszym ryzykiem uszkodzenia nerek, podczas gdy kolistyna wydaje się bardziej od polimiksyny B skuteczna w leczeniu zakażeń układu moczowego. W przypadku kolistyny rekomendowane jest stosowanie dawki nasycającej 9 milionów jednostek w 30-60 minutowym wlewie, kolejną dawkę leku należy podać po 12 godzinach. Zaleca się dawkowanie 4,5 mln j. co 12 godzin (wlewy 30-60 minut). Dawka leku powinna być skorygowana w zależności od funkcji nerek. U pacjentów poddawanych ciągłej terapii nerkozastępczej sugerowana dawka wynosi ok. 6,65 mln j co 12 godzin.. Obecnie nie jest rekomendowane rutynowe stosowanie antyoksydantów (kwasu askorbinowego) jako formy nefroprotekcji u pacjentów leczonych polimiksynami.

Ze względu na wąski margines terapeutyczny oraz duże indywidualne różnice uzyskiwanych stężeń leku w trakcie terapii, w zakażeniach inwazyjnych wywołanych przez drobnoustroje wielolekooporne (w tym CPE) zaleca się raczej stosowanie polimiksyn w terapii skojarzonej z innymi antybiotykami. Badania a ten temat są jednak skąpe i trudne w interpretacji. W jednym z badań, u pacjentów z bakterią wywołaną przez *K.pneumoniae* KPC, schemat leczenia kolistyna + meropenem + tygecyklina wiązał się z mniejszą śmiertelnością niż w grupie otrzymującej kolistynę w monoterapii. W zakażeniach opornym *A.baumannii* połączenie kolistyny z ryfampicyną, fosfomycyną lub meropenemem, nie miało wyraźnego wpływu na śmiertelność.

Dawkowane kolistyny – kolistymetat sodu

- dawka nasycająca powinna wynosić 9 mln IU
- dawkowanie podtrzymujące kolistyny powinno wynosić 9-10,9 mln IU na dobę, podawane w dwóch dawkach podzielonych w odstępach 12-godzinnych
- dawka maksymalna powinna być zastosowany u pacjentów z klirensiem kreatyniny > 90 ml/min oraz gdy :
 - MIC dla kolistyny wynosi 2 mg/L
 - leczone jest zapalenie płuc o etiologii *Acinetobacter baumannii* i *Pseudomonas aeruginosa*

Tabela 1. Dawkowanie kolistymetatu sodu wg klirensu kreatyniny

Klirens kreatyniny w mL/min	Mln IU na dobę
0	3,95
5-10	4,40
10-20	4,85
20-30	5,30
30-40	5,90
40-50	6,65
50-60	7,40
60-70	8,35
70-80	9,00
80-90	10,3
≥ 90	10,9

Dawkowanie kolistyny u pacjenta z terapią nerkozastępczą:

- Hemodializa przerywana:
 - dzień bez dializy: 3,95 mln IU/dobę,
 - dzień dializy: należy podać dodatkową dawkę 1,2 mln lub 1,6 mln po zakończeniu 3 lub 4 godzinnej sesji dializacyjnej; w miarę możliwości dializa powinna być prowadzona najdalej jak to możliwe od podania dawki podstawowej kolistyny
- CRRT (ciągła terapia nerkozastępcza): 6,65 mln IU co 12 godz.

Stosowanie kolistyny w terapiach zakażeń wywołanych przez szczepy wielolekooporne

Tabela 2. Stosowanie kolistyny w zakażeniach o etiologii wielolekoopornych szczepów

Pytanie	Zalecenie	Siła zaleceń i jakość dowodów
Czy w leczeniu CPE (Enterobacteriales produkujące karbapenemazy) należy stosować kolistynę w terapii skojarzonej ?	W inwazyjnych zakażeniach powodowanych przez CPE, kolistyna powinna być stosowana z jednym lub kilkoma antybiotykami, których MIC wskazują na wrażliwość. Jeżeli brak jest innego wrażliwego antybiotyku, zalecane jest stosowanie terapii skojarzonej z innym jednym lub dwoma niewrażliwymi antybiotykami ale z najmniejszymi wartościami MIC w relacji do breakpoint	Silne zalecenie, bardzo niska jakość dowodów Zalecenie: dobra praktyka
Czy stosować kolistynę w monoterapii czy terapii skojarzonej w zakażeniach o etiologii opornych na karbapenemy szczepów Acinetobacter baumannii ?	W zakażeniach inwazyjnych kolistynę należy stosować z jednym lub więcej antybiotykami, których wartości MIC wskazują na wrażliwość. W przypadku gdy brak jest innego wrażliwego antybiotyku kolistyna powinna być stosowana w monoterapii	Zalecenie: dobra praktyka Słabe zalecenie, umiarkowana jakość dowodów
Czy należy stosować kolistynę w monoterapii lub terapii skojarzonej w leczeniu zakażeń o etiologii opornych na karbapenemy szczepów Pseudomona aeruginosa ?	W zakażeniach inwazyjnych należy stosować kolistynę w skojarzeniu z jednym lub więcej antybiotykami, których wartości MIC wskazują na wrażliwość. Jeżeli brak jest innego wrażliwego antybiotyku zalecane jest stosowanie terapii skojarzonej z innym jednym lub dwoma niewrażliwymi antybiotykami ale z najmniejszymi wartościami MIC w relacji do breakpoint	Zalecenie: dobra praktyka

Wskazania do stosowania kolistyny w formie inhalacji

- stosowanie kolistyny w formie inhalacji jest zalecane u pacjentów ze wskazaniami do stosowania formy dożylniej ze względu na rozpoznane zapalenie płuc (szpitalne lub związane z leczeniem respiratorem) o etiologii wielolekoopornych drobnoustrojów i wrażliwych na kolistynę (słabe zalecenie, niska jakość dowodów)
- w badaniach klinicznych kolistyna była stosowana w dawkach 4 mln IU prowadzona w 30 minutowej nebulizacji podawanej co 8 godz.

Opracowanie: lek. Grzegorz Dubiel, dr med. Tomasz Ozorowski