



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Α΄ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Νοσοκομείο «Ο Ευαγγελισμός»

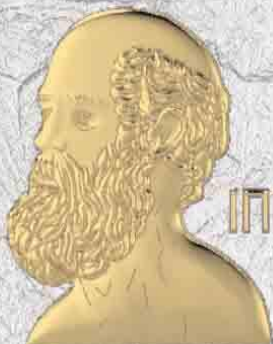
ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΤΗΣ ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΗΣ ΚΑΙ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΩΣ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΗΣ ΚΟΛΙΣΤΙΝΗΣ
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΛΟΙΜΩΞΗ ΚΑΤΩΤΕΡΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΤΗ ΜΟΝΑΔΑ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ
ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ ΓΚΟΥΦΑ

ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2022



ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ ΟΡΚΟΣ



Ὀμνύμι Ἀπόλλωνα ἰητῶν, καὶ Ἄσκληπιόν, καὶ Ὑγίαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἵστωρᾶς ποιούμενος, ἐπιτελεᾶ ποιήσεις κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμήν ὄρκον τόνδε καὶ συγγραφὴν τήνδε. ἠγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν χρῆζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ οὐτέου ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρρῆσι, καὶ διδάξειν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χρῆζωσι μαθητέειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ συγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἄκροῦσις καὶ τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσις μετάδοσιν ποιήσασθαι γιούσι τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμῆ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγραμμένοισι τε καὶ ὠρῖσμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλῳ δὲ οὐδενί. Διαιτήμασί τε χρῆσμαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμήν, ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἴρῃσιν. Οὐ δῶσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενὶ λίθησις θανάσιμον, οὐδὲ ὑψηγήσμαι συμβουλίην τοιήνδε. ὁμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πῆσζόν φθορίον δῶσω. Ἄγνῶς δὲ καὶ ὀσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμόν καὶ τέχνην τὴν ἐμήν. Οὐ τεμῶ δὲ οὐδὲ μὴν λιθῶντας, ἐκκωρήσω δὲ ἐργάτησιν ἀνδράσι πρήσις τῆσδε. Ἐς οἰκίας δὲ ὀκόσας ὄν ἐσίω, ἐσελεύσμαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πλῆσις ἀδικίης ἐκούσιης καὶ φθορίης, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφορδισίων ἐργῶν ἐπὶ τε γυναικείων σωμαίων καὶ ἀνδρῶν, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων. Ἄ δ' ὄν ἐν θεραπείῃ ἢ ἴω, ἢ ἀκούσω, ἢ καὶ ἄνευ θεραπείης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ὃ μὴ κρή ποτε ἐκλαλέεσθαι ἔσω, σιγήσμαι, ἄρρητα ἠγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα. Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελεᾶ ποιέοντι, καὶ μὴ συγχεόντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης δόσεζομένῳ παρὰ πῶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον. παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιόρκούντι, τόναντία τούτέων

- Ημερομηνία κατάθεσης αίτησης διδακτορικής διατριβής: 7/6/2017
- Ημερομηνία ορισμού τριμελούς επιτροπής: 30/6/2017
- Ημερομηνία αντικατάστασης μέλους: 16/3/2018
- Ημερομηνία κατάθεσης πρώτης προόδου: 2/7/2018
- Ημερομηνία κατάθεσης δεύτερης προόδου: 28/6/2019
- Ημερομηνία κατάθεσης τρίτης προόδου: 26/6/2020
- Ημερομηνία κατάθεσης τέταρτης προόδου: 15/06/2022
- Ημερομηνία υποστήριξης διδακτορικής διατριβής: 21/07/2022

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή

1. Επιβλέπον Μέλος - Ρούτση Χριστίνα, Καθηγήτρια, Πνευμονολόγος-Εντατικολόγος, Α' Κλινική Εντατικής Θεραπείας Νοσοκομείο 'Ο Ευαγγελισμός', Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών
2. Ψυχογιού Μήνα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Α' Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Λαϊκό, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών
3. Ζακυνθινός Σπυρίδων, Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Α' Κλινικής Εντατικής Θεραπείας Νοσοκομείο 'Ο Ευαγγελισμός', Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής: Καθηγητής Γεράσιμος Δ. Σιάσος

Την Επταμελή Συμβουλευτική Επιτροπή συμπληρώνουν:

4. Αναστασία Αντωνιάδου, Καθηγήτρια Παθολογίας και Λοιμώξεων, Δ΄ΠΠΚ, Νοσοκομείο ΑΤΤΙΚΟΝ

5. Γαρυφαλλία Πουλάκου, Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας και Λοιμώξεων, Γ΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Σωτηρία»

6. Μιχαήλ Σαμάρκος, αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας και Λοιμώξεων, Α΄ Παθολογική Κλινική Λαϊκό Νοσοκομείο

7. Αντώνιος Παπαδόπουλος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας και Λοιμώξεων, Δ΄ ΠΠΚ, Νοσοκομείο “ΑΤΤΙΚΟΝ”

*Στους γονείς μου,
Γιώργο Γκούφα και Ρένα Βασιλάκη,
και στις πολυαγαπημένες μου γιαγιάδες, Μαρία και Κατερίνα,
για την αγάπη τους
και τη στήριξή τους*

«Η έγκριση της Διδακτορικής Διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέως»

(Νόμος 5343/32, αρθρ.202 & 2 και ν.1268/82, αρθρ. 50&8)

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....	9
ΑΝΤΙ ΠΡΟΛΟΓΟΥ.....	18
I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	19
Εισαγωγή.....	20
ΤΟ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ.....	20
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ.....	22
ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΤΟΝ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΗΡΑ.....	23
Ορισμός-επίπτωση.....	23
Παθογένεια-Παράγοντες κινδύνου.....	23
Πρόληψη.....	24
Διάγνωση.....	25
Λήψη δείγματος-Μικροβιολογικά δεδομένα.....	26
Ο ρόλος των μοριακών μεθόδων στην ανίχνευση παθογόνων αναπνευστικού.....	28
Μικροβιολογικά δεδομένα.....	28
Θεραπευτικές προσεγγίσεις της VAP στην εποχή της μικροβιακής αντοχής.....	29
ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΓΙΑ ΤΑ ΑΝΘΕΚΤΙΚΑ ΣΤΙΣ ΚΑΡΒΑΠΕΝΕΝΕΜΕΣ GRAM-ΑΡΝΗΤΙΚΑ ΠΑΘΟΓΟΝΑ-ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ.....	30
Νεότερα ενδοφλέβια αντιβιοτικά στη θεραπεία της VAP.....	34
Εισπνεόμενα αντιβιοτικά. Ο ρόλος τους στη θεραπεία της VAP.....	35
Εισπνεόμενα αντιβιοτικά.....	38
Άλλα αντιβιοτικά που έχουν μελετηθεί για εισπνεόμενη χορήγηση.....	39
ΑΝΑΛΥΟΝΤΑΣ ΤΗΝ ΚΟΛΙΣΤΙΝΗ.....	40
Μηχανισμός δράσης.....	41
Προσδιορισμός ευαισθησίας.....	42
Φαρμακοδυναμική.....	43
Συνέργειες.....	43
Φαρμακοκινητική.....	44
Φαρμακοκινητική της ενδοφλέβιας κολιστίνης.....	45
Φαρμακοκινητική της εισπνεόμενης κολιστίνης.....	47
Φαρμακοκινητική της ενδοραχιαίας-ενδοκοιλιακής χορήγησης κολιστίνης.....	48
Ανεπιθύμητες ενέργειες κολιστίνης-Τοξικότητα.....	49
Μελέτες κλινικής αποτελεσματικότητας εισπνεόμενης κολιστίνης και πρόληψη αντοχής.....	51
Αντοχή στην κολιστίνη.....	53

II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	55
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	56
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	58
III. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	69
IV. ΠΕΡΙΛΗΨΗ	76
Abstract.....	78
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	79

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Γκούφα Αικατερίνη

Email: katergouf@yahoo.gr

Ημερομηνία γέννησης: 20/06/1990

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΚΑΙ ΚΑΤΑΡΤΙΣΗ

Μάιος 2022

Απόκτηση τίτλου Ειδικότητας Παθολογίας

Νοε 2020-Φεβ 2021

14^ο Σχολείο Κλινικής Ηπατολογίας της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Ήπατος

Σεπ 2019-Οκτ 2021

Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Φυσιολογία της Γήρανσης και Γηριατρικά Σύνδρομα, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Διπλωματική εργασία: Έκβαση νοσηλείας και παράγοντες κινδύνου βαρέως πασχόντων ασθενών ηλικίας > 65 ετών που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ λόγω λοίμωξης COVID-19

Βαθμός: **Άριστα**

Ιούλ 2017-

Υποψήφια διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Θέμα: Φαρμακοκινητική της εισπνεόμενης και ενδοφλεβίως χορηγούμενης κολιστίνης, σε ασθενείς με λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

Accepted manuscript April 4, 2022, Title: Pulmonary and systemic pharmacokinetics of colistin methanesulfonate (CMS) and formed colistin following nebulization of CMS among patients with ventilator associated pneumonia, International Journal of Antimicrobial Agents

Ιούλ 2017-

Ειδικευόμενη Παθολογίας σε παράταση στην Α΄ Παθολογική Κλινική ΓΝΑ Λαϊκό, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Διευθύντρια Καθηγήτρια Ε. Ι. Γκόγκα

Σεπ 2014- Δεκ 2014

Μετεκπαιδευτική υπότροφος στο Διαγνωστικό και Θεραπευτικό Κέντρο Αθηνών, ‘Υγεία’

Σεπ 2008- Ιούν 2014

Ιατρική Σχολή Αθηνών Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Βαθμός Πτυχίου : 8,80 (Άριστα)

Σεπ 2005-Ιούν 2008

Απολυτήριο Λυκείου, 4^ο Γενικό Λύκειο Γαλατσίου, Βαθμός Απολυτηρίου : 19, 7

Σεπ 2002-Ιούν 2005

Απολυτήριο Γυμνασίου, 4^ο Γυμνάσιο Γαλατσίου, Βαθμός Απολυτηρίου : 20

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ**Ιούλ 2017- παρόν**

Ειδικευόμενη Παθολογίας σε παράταση στην Α΄ Παθολογική Κλινική ΓΝΑ Λαϊκό, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Διευθύντρια Καθηγήτρια Ε. Ι. Γκόγκα

Μάρτ 2016 - παρόν

Συνεργάτης της Α΄ Παθολογικής και Λοιμωξιολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου ‘Υγεία’, Διευθύντρια Ελένη Γιαμαρέλλου

Ιαν 2015 – Μάρτ 2016

Υπηρεσία υπαίθρου στο Γενικό Νοσοκομείο-Κέντρο Υγείας Νάξου (12 μήνες)

Υπηρεσία υπαίθρου στο ΠΠΙ Κουφονησίου (1 μήνα)

Υπηρεσία υπαίθρου στο ΠΠΙ Ηρακλειάς (1 μήνα)

ΑΤΟΜΙΚΕΣ ΔΕΞΙΟΤΗΤΕΣ

Μητρική γλώσσα

ΕΛΛΗΝΙΚΗ

Λοιπές γλώσσες

ΑΓΓΛΙΚΑ, ΓΕΡΜΑΝΙΚΑ, ΓΑΛΛΙΚΑ

Άλλες δραστηριότητες

- Μαθήματα στο θάλαμο σε τεταρτοετείς φοιτητές της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Α' Παθολογική Κλινική ΓΝΑ Λαϊκό, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (λήψη ιστορικού, κλινική εξέταση, διαφορική διάγνωση)
- Μέλος της μεταφραστικής ομάδας του βιβλίου *French's Index of Differential Diagnosis*
- Μέλος της Ελληνικής Εταιρείας Χημειοθεραπείας
- Μέλος της οργάνωσης 'Γιατροί του Κόσμου'
- Αρθρογραφία στο περιοδικό 'Ευεξία & Διατροφή' του Ελληνικού Ιδρύματος Γαστρεντερολογίας και Διατροφής (ΕΛ.Ι.ΓΑΣΤ.)

Άλλες δεξιότητες

- Κάτοχος ATLS (Advanced Trauma Life Support)
- Πιστοποίηση ως εκπαιδύτρια πρώτων Βοηθειών
- Βασικές γνώσεις της Νοσηματικής Γλώσσας για την επικοινωνία γιατρού-ασθενή
- Πρακτική εκπαίδευση χρήσης πέννας και αντλίας ινσουλίνης
- Σεμινάριο εκπαίδευσης ALS (Advanced Life Support)-Εξειδικευμένη Υποστήριξη Ζωής, Αθήνα 2019

Δημοσιεύσεις

1. Oral fosfomycin for the treatment of chronic bacterial prostatitis. Karaiskos I, Galani L, Sakka V, **Gkoufa A**, Sopilidis O, Chalikopoulos D, Alivizatos G, Giamarellou E. J Antimicrob Chemother. 2019;74:1430-1437. doi: 10.1093/jac/dkz015.
2. Encephalitis in a Patient With Melanoma Treated With Immune Checkpoint Inhibitors: Case Presentation and Review of the Literature. **Gkoufa A**, Gogas H, Diamantopoulos PT, Ziogas DC, Psychogiou M. J Immunother. 2020;43:224-229. doi: 10.1097/CJI.0000000000000326.
3. Intestinal Dysbiosis in Infectious Diseases. Anastasopoulou A, Mastrogianni E, **Gkoufa A**, Samarkos M. Comprehensive Gut Microbiota, vol. 1. Elsevier, pp. 501–514. <https://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-819265-8.00042-5>. doi: 10.1016/B978-0-12-819265-8.00042-5

4. A Case of Daptomycin-Induced Acute Cholestatic Hepatic Injury With Fatal Outcome. **Gkoufa A**, Goutas D, Sakellariou S, Cholongitas E. *Am J Ther.* 2021 Apr 7. doi: 10.1097/MJT.0000000000001310.
5. Outbreak of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* endowed with ceftazidime-avibactam resistance mediated through a VEB-1-mutant (VEB-25), Greece, September to October 2019. Galani I, Karaiskos I, Souli M, Papoutsaki V, Galani L, **Gkoufa A**, Antoniadou A, Giamarellou H. *Euro Surveill.* 2020;25:2000028. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000028.
6. When steroids are not enough in immune-related hepatitis: current clinical challenges discussed on the basis of a case report. Ziogas DC, **Gkoufa A**, Cholongitas E, Diamantopoulos P, Anastasopoulou A, Ascierio PA, Gogas H. *J Immunother Cancer.* 2020;8:e001322. doi: 10.1136/jitc-2020-001322.
7. Pulmonary and systemic pharmacokinetics of colistin methanesulfonate (CMS) and formed colistin following nebulization of CMS among patients with ventilator-associated pneumonia. **Gkoufa A**, Sou T, Karaiskos I, Routsis C, Lin YW, Psychogiou M, Zakyntinos S, Giamarellou H, Li J, Friberg L. E. *Int J Antimicrob Agents.* 2022;106588. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2022.106588. Online ahead of print.
8. Elderly adults with COVID-19 admitted to intensive care unit: A narrative review. **Gkoufa A**, Maneta E, Ntoumas GN, Georgakopoulou VE, Mantelou A, Kokkoris S, Routsis C. *World J Crit Care Med.* 2021;10:278-289. doi: 10.5492/wjccm.v10.i5.278.
9. Older adults with severe coronavirus disease 2019 admitted to intensive care unit: prevalence, characteristics and risk factors for mortality. Kokkoris S, **Gkoufa A**, Maneta E, Doumas G, Mizi E, Georgakopoulou VE, Sigala I, Dima E, Papachatzakis I, Ntaidou TK, Markaki V, Tsimaras M, Kremmydas P, Samarkos M, Siempos II, Vasileiadis I, Kotanidou A, Zakyntinos S, Benetos A, Routsis C. *Minerva Anesthesiol.* 2022 Apr 13. doi: 10.23736/S0375-9393.22.16387-X. Online ahead of print.
10. Invasive methods for the diagnosis and management of intrathoracic extramedullary hematopoiesis: A literature review. Georgakopoulou VE, Damaskos C, Mantzouranis K, Melemenis D, **Gkoufa A**, Chlapoutakis S, Garmpis N, Sklapani P, Aravantinou A, Garmpi A, Trakas N, Tsiadaki X. *Respir Med Res.* 2021 ;79:100815. doi: 10.1016/j.resmer.2021.100815.
11. Severe Symptomatic Hypocalcemia Associated With Denosumab Administration in a Patient With Decompensated Cirrhosis and Renal Dysfunction. **Gkoufa A**, Angelousi A, Neonaki A, Athanasouli F, Cholongitas E. *Ann Pharmacother.* 2021 Oct 26:10600280211050216. doi: 10.1177/10600280211050216.

12. Ceftazidime/avibactam in the era of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: experience from a national registry study. Karaiskos I, Daikos GL, **Gkoufa A**, Adamis G, Stefos A, Symbardi S, Chrysos G, Filiou E, Basoulis D, Mouloudi E, Galani L, Akinosoglou K, Arvaniti K, Masgala A, Petraki M, Papadimitriou E, Galani I, Poulakou G, Routsis C, Giamarellou H; Hellenic Ceftazidime/Avibactam Registry Study Group. *J Antimicrob Chemother.* 2021 ;76:775-783. doi: 10.1093/jac/dkaa503.
13. Henoch-Schönlein purpura associated with ciprofloxacin. **Gkoufa A**, Sakellariou S, Katsoulas N, Georgakopoulou VE, Lazaris A, Cholongitas E. *Dermatol Ther.* 2021;34:e14591. doi: 10.1111/dth.14591.
14. Exacerbation of bronchiectasis by *Pseudomonas putida* complicating COVID-19 disease: A case report. Georgakopoulou VE, Avramopoulos P, Papalexis P, Bitsani A, Damaskos C, Garmpi A, **Gkoufa A**, Garmpis N, Mantzouranis K, Chlapoutakis S, Sklapani P, Trakas N, Spandidos DA. *Exp Ther Med.* 2021;22:1452. doi: 10.3892/etm.2021.10887.
15. *Cytomegalovirus* pneumonia in an immunocompetent host with primary ciliary dyskinesia: A case report. Georgakopoulou VE, Mermigkis D, Melemeni D, **Gkoufa A**, Damaskos C, Garmpis N, Garmpi A, Trakas N, Tsiadaki X. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2021;91. doi: 10.4081/monaldi.2021.1638.
16. *Staphylococcus aureus* mediastinitis following a skin infection in a non-immunocompromised patient: A case report. Mantzouranis K, Georgakopoulou VE, Mermigkis D, Damaskos C, Garmpis N, Papalexis P, **Gkoufa A**, Drossos P, Chlapoutakis S, Garmpi A, Sklapani P, Trakas N, Tsiadaki X. *Biomed Rep.* 2021;15:104. doi: 10.3892/br.2021.1480.
17. Pulmonary adverse events due to immune checkpoint inhibitors: A literature review. Georgakopoulou VE, Garmpis N, Mermigkis D, Damaskos C, Chlapoutakis S, Mantzouranis K, **Gkoufa A**, Papageorgiou C, Garmpi A, Makrodimitri S, Diamantis E, Sklapani P, Trakas N, Tsiadaki X. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2021 Oct 11. doi: 10.4081/monaldi.2021.2008.
18. Asymptomatic SARS-CoV-2 infection in an unvaccinated 97-year-old woman: A case report. Georgakopoulou VE, Papalexis P, Sanos C, Bitsani A, Garmpi A, Damaskos C, Garmpis N, **Gkoufa A**, Chlapoutakis S, Sklapani P, Mantzouranis K, Trakas N, Spandidos DA. *Biomed Rep.* 2021;15:107. doi: 10.3892/br.2021.1483.
19. De-escalation of antimicrobial therapy in ICU settings with high prevalence of multidrug-resistant bacteria: a multicentre prospective observational cohort study in patients with sepsis or septic shock. Routsis C, **Gkoufa A**, Arvaniti K, Kokkoris S, Tourtoglou A, Theodorou V, Vemvetsou A, Kassianidis G, Amerikanou A, Paramythiotou E, Potamianou E, Ntorlis K, Kanavou A, Nakos G, Hassou E, Antoniadou H, Karaiskos I, Prekates A, Armaganidis A, Pnevmatikos I, Kyprianou M, Zakynthinos S, Poulakou G, Giamarellou H. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75:3665-3674. doi: 10.1093/jac/dkaa375.

20. First case of pneumonia-parapneumonic effusion due to *Trichoderma longibrachiatum*. Georgakopoulou VE, Melemeni D, Mantzouranis K, Damaskos C, **Gkoufa A**, Chlapoutakis S, Garmpis N, Garmpi A, Sklapani P, Trakas N, Tsiafaki X. IDCases. 2021;25:e01239. doi: 10.1016/j.idcr.2021.e01239.
21. A Challenging Cutaneous Lesion in a Patient With Chronic Idiopathic Neutropenia. **Gkoufa A**, Sklapani P, Trakas N, Georgakopoulou VE. Cureus. 2022;14:e21225. doi: 10.7759/cureus.21225.
22. First Detection of Human Coronavirus HKU1 in Greece, in an Immunocompromised Patient With Severe Lower Respiratory Tract Infection. Georgakopoulou VE, Petsinis G, Mantzouranis K, Damaskos C, Melemeni D, **Gkoufa A**, Chlapoutakis S, Garmpis N, Sklapani P, Trakas N, Tsiafaki X. Acta Med Litu. 2021;28:121-126. doi: 10.15388/Amed.2021.28.1.21.
23. An Unusual Presentation of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. **Gkoufa A**, Georgakopoulou VE, Lakiotaki E, Cholongitas E. Cureus. 2022;14:e20927. doi: 10.7759/cureus.20927.
24. Prognostic value of the immunohistochemistry markers CD56, TTF-1, synaptophysin, CEA, EMA and NSE in surgically resected lung carcinoid tumors. Georgakopoulou VE, Zygouris E, Damaskos C, Pierrakou A, Papalexis P, Garmpis N, Aravantinou-Fatorou A, Chlapoutakis S, Diamantis E, Nikokiris C, **Gkoufa A**, Sklapani P, Trakas N, Janinis J, Spandidos DA, Dahabreh J. Mol Clin Oncol. 2022;16:31. doi: 10.3892/mco.2021.2464.
25. Hematological Abnormalities in COVID-19 Disease: Association With Type I Interferon Pathway Activation and Disease Outcomes. Georgakopoulou VE, Lembessis P, Skarlis C, **Gkoufa A**, Sipsas NV, Mavragani CP. Front Med (Lausanne). 2022;9:850472. doi: 10.3389/fmed.2022.850472.
26. Pleural involvement in cryptococcal infection. Georgakopoulou VE, Damaskos C, Sklapani P, Trakas T, **Gkoufa A**. World J Clin Cases 2022 April. doi: 10.12998/wjcc.v0.i0.0000. Ahead of print
27. Hemoptysis in Renal Transplant Recipients. Georgakopoulou VE, **Gkoufa A**, Aravantinou A, Garmpis N, Mantzouranis K, Chlapoutakis S, Sklapani P, Garmpi A, Trakas N, Damaskos C. Acta Med Litu. 2021;28:220-229. doi: 10.15388/Amed.2021.28.2.4.
28. Still a hospital hazard: Varicella-Zoster virus infection in a health-care worker after exposure to Herpes Zoster. **Gkoufa A**, Georgakopoulou VE, Cholongitas E. JCMCR 2022. doi:10.52768/2766-7820/1790

Σεμινάρια-Ημερίδες-Συνέδρια-Workshops

- Breaking the Silence – basic knowledge of Greek sign Language on patient-doctor communication , Νοέμβριος 2009-Ιανουάριος 2010
- Βασικές Αρχές Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης (14 Μαΐου 2010)

- 3rd First Aid Trainer Seminar ,30 Μαΐου -1 Ιουνίου 2011
- 1st Interactive Medical Course on Basic Clinical Cases- 1^ο Διαδραστικό Σεμινάριο για Βασικά Κλινικά Περιστατικά , 6 Ιουλίου 2012
- Πρόληψη/Αντιμετώπιση της HIV επιδημίας στους ΧΕΝ στην Αθήνα : Δράσεις συνεργασίας, στόχοι και μεθοδολογία , 16 Ιουλίου 2014
- 16^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Λοιμώξεων, 4-6 Μαρτίου 2016
- European Congress Of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2016, Άμστερνταμ
- 43^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Λοιμώξεων, 3-5 Μαρτίου 2017
- European Congress Of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2017, Βιέννη
- European Congress Of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2018, Μαδρίτη
- 3rd International Conference on Polymyxins, 2018, Μαδρίτη
- 20th Symposium on Infections in the Immunocompromised Host, 2018, Αθήνα
- European Congress Of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2019, Άμστερνταμ
- 17th European AIDS Conference, November 6-9, 2019, Basel, Switzerland
- European Congress Of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2021
- Διημερίδα της Ελληνικής ομάδας μελέτης της σήψης, 'Προσωποποιημένη αντιμετώπιση σοβαρών λοιμώξεων από την COVID-19 στη βακτηριακή σήψη, 4-5 Σεπτέμβρη 2021
- 8th Aegean Hematology Oncology Symposium, 16-19 September 2021
- 19th Conference of the European Shock Society, 5-6 November 2021
- ATHENA 2021 International Conference Approaching the Severely Infected Patient & the Patient in the Emergence Department, 8-11 November 2021

Εργασίες σε μεταπτυχιακό επίπεδο

- Παρουσίαση δράσεων της Ελληνικής Εταιρείας Χημειοθεραπείας , European Congress Of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Βιέννη 2017
- Η φωσφομυκίνη στην πρόληψη υποτροπιάζουσών ουρολοιμώξεων, ECCMID 2017, Βιέννη
- Επιδημιολογική καταγραφή περιστατικών οξείας ηπατίτιδας Α σε Τριτοβάθμιο Νοσοκομείο, 6^η Πανελλήνια Συνάντηση AIDS και Ηπατίτιδες, Αθήνα 2018-11-01
- Παράγοντες που σχετίζονται με τη μη αποκλιμάκωση της αντιμικροβιακής αγωγής στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας και τα υψηλά ποσοστά πολυανθεκτικών παθογόνων, 38^ο Διεθνές Συνέδριο Μονάδος Εντατικής Θεραπείας, Βρυξέλλες 2018
- Χρόνια βακτηριακή προστατίτιδα: παρατεταμένη θεραπεία με φωσφομυκίνη χορηγούμενη από το στόμα, ECCMID 2018, Μαδρίτη
- Case report - Δύο διαφορετικές διαγνώσεις σπλαχνικής λεισμανίασης και θυρεοειδίτιδας De Quervain, σε άνδρα ηλικίας 72 ετών σε διάστημα τριών μηνών, Παγκόσμιο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας, Cape Town, South Africa, WCIM 2018
- Ενδιαφέρον περιστατικό μεταστατικού πλακώδους καρκινώματος της αμυγδαλής σε ασθενή 65 ετών με πυρετό και τραχηλική λεμφαδενοπάθεια, Ευρωπαϊκό Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας (ECIM), Wiesbaden 2018
- Πρωτοδιάγνωση κληρονομικής σφαιροκυττάρωσης σε ασθενή ηλικίας 43 ετών μετά από λοίμωξη από *Parvo-virus*, 21^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας, Αθήνα, 2018

- Σπονδυλοδισκίτιδα από *Pseudomonas aeruginosa* σε ασθενή με χρήση ενδοφλέβιων ουσιών, 21ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας, Αθήνα, 2018
- Παρουσίαση περιστατικού φυματιώδους πλευρίτιδας, 21ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας, Αθήνα, 2018
- Τρανσαμινασαιμία λόγω λοίμωξης από EBV – σχετιζόμενης αλιθιασικής χολοκυστίτιδας, 21ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας, Αθήνα, 2018
- Παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη λοίμωξης από *Providencia stuartii* σε ασθενείς Μονάδος Εντατικής Θεραπείας, 17^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας, Νοέμβριος 2018, Αθήνα
- Παράγοντες που συνδέονται με μη εφαρμογή αποκλιμάκωσης της εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής σε ασθενείς Μονάδος Εντατικής Θεραπείας, 17^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας, Νοέμβριος 2018, Αθήνα
- Αξιολόγηση της στρατηγικής αποκλιμάκωσης της εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής σε ασθενείς ελληνικών Μονάδων Εντατικής Θεραπείας: προοπτική, πολυκεντρική μελέτη, 17^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας, Νοέμβριος 2018, Αθήνα
- Φαρμακοκινητική της εισπνεόμενης κολιστίνης στον πνεύμονα και τη συστηματική κυκλοφορία έπειτα από χορήγηση δόσης 3MIU και 5MIU σε ασθενείς της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας με πνευμονία συνδεόμενη με τον αναπνευστήρα, European Congress Of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2019, Άμστερνταμ
- Επηρεάζει η επιτήρηση στη χορήγηση αντιμικροβιακής αγωγής (Antibiotic Stewardship) την ανάπτυξη αντοχής; European Congress Of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2019, Άμστερνταμ
- Είναι ωφέλιμη η χορήγηση δόσης φόρτισης της κολιστίνης σε ασθενείς με βακτηριαιμία από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά παθογόνα; European Congress Of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2019, Άμστερνταμ
- 2ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο ‘Μη Επεμβατικός Αερισμός’, Επιτροπή Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης Νοσοκομείο Λαϊκό, 2019-2020
- Νοσοκομειακή Μετάδοση του ιού της ανεμευλογίας σε επίνοσο επαγγελματία υγείας, Πανελλήνιο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας 2019
- Εστιακές βλάβες ήπατος: όχι πάντα δευτεροπαθείς εντοπίσεις, Πανελλήνιο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας 2019
- Άνδρας με εμπύρετο και οπισθοαορτικό απόστημα μετά από ηπατεκτομή και διαδερμική τοποθέτηση ενδοπρόθεσης στην κοιλιακή αορτή, Πανελλήνιο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας 2019
- Αποστημάτια ήπατος-αιμοχολία μετά από μεταμόσχευση ήπατος σε έδαφος νόσου Wilson. Παρουσίαση περιστατικού, Πανελλήνιο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας 2019
- Μακροχρόνια επιβίωση ασθενή με νεοπλασματικό θρόμβο δεξιού καρδιακού κόλπου από ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Παρουσίαση περιστατικού, Πανελλήνιο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας 2019
- Σύνδρομο ψυχροσυγκολλητινών σε ενήλικα ασθενή με οξεία EBV λοίμωξη, 47^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο 2021
- Σύνδρομο Trousseau με εκδήλωση εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και μη βακτηριακής ενδοκαρδίτιδας σε ασθενή με χολαγγειοκαρκίνωμα, 47^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο 2021

- Characteristics and clinical outcome of elderly adults admitted to intensive care unit with severe forms of COVID-19, ESCMID 2021

Εισηγήσεις σε μεταπτυχιακό επίπεδο

- Εμβολιασμός στους ενήλικες, Ιατρικές Ημέρες Νάξου, Νάξος, Σεπτέμβριος 2018
- Εγκεφαλίτιδα επαγόμενη από ανοσοθεραπεία σε ασθενή με μελάνωμα, 5^ο Μετεκπαιδευτικό Συμπόσιο Μελάνωμα Όγκοι Δέρματος, Διαφωνίες & Συμφωνίες, Δεκέμβριος 2019
- Οι εμπειρίες ενός κέντρου αναφοράς μελανώματος, 6^ο Μετεκπαιδευτικό Συμπόσιο Μελάνωμα Όγκοι Δέρματος, Διαφωνίες & Συμφωνίες, Δεκέμβριος 2020

ΑΝΤΙ ΠΡΟΛΟΓΟΥ

Από τη θέση αυτή θα ήθελα να ευχαριστήσω αρχικά την Ομότιμη Καθηγήτρια Παθολογίας και Λοιμώξεων κ. Ελένη Γιαμαρέλλου, η οποία από την αρχή με εμπιστεύτηκε και με τίμησε παροτρύνοντάς με για την εκπόνηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής. Οι γνώσεις της, ο ενθουσιασμός της, η υπομονή της και η ηθική της αποτέλεσαν και θα αποτελούν πάντα πρότυπο, οδηγό και πηγή έμπνευσης στην περαιτέρω πορεία μου. Πάντα παρούσα, πάντα πρόθυμη και πάντα με άρτια επιστημονική τεκμηρίωση υπήρξε σπουδαίος αρωγός για την έναρξη και ολοκλήρωση της μελέτης.

Ακολούθως θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου από καρδιάς στην καθηγήτρια Εντατικολογίας κ. Ρούτση Χριστίνα. Ως επιβλέπον μέλος της παρούσας διατριβής συμμετείχε εξ αρχής ενεργά στην περάτωση της μελέτης. Η αγάπη της για την έρευνα, ο ακούραστος και ενθουσιώδης χαρακτήρας της, αλλά κυρίως η επιστημονική της συνεισφορά οδήγησαν στην ολοκλήρωση του παρόντος εκπονήματος και εξασφάλισαν την αξιοπιστία του. Με τις πολύτιμες συμβουλές και παρεμβάσεις της και πάντα με υπομονή, υπήρξε σπουδαίος συμπαραστάτης μου καθ' όλη την προσπάθειά μου. Η συμμετοχή της στην εκπόνηση της διδακτορικής διατριβής μου ήταν μια συνεχής διδασκαλία που συντέλεσε στην εξέλιξή μου ως ιατρός.

Παράλληλα θα ήθελα να ευχαριστήσω την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας και Λοιμώξεων κ. Ψυχογιού Μήνα και τον Καθηγητή Εντατικολογίας κ. Ζακυνθινό Σπυρίδων της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών για το χρόνο που διέθεσαν και τις παρατηρήσεις τους σχετικά με την παρούσα διδακτορική διατριβή.

Καταλυτική υπήρξε και η συμβολή του Παθολόγου/Λοιμωξιολόγου αλλά και φίλου κ. Καραϊσκού Ηλία. Επιστημονικά καταρτισμένος, με συνεχή ενθουσιασμό και όρεξη για εξέλιξη και πρόοδο, βοήθησε όχι μόνο στη διεξαγωγή αλλά και στο να συμμετέχουν στην περάτωση της παρούσας μελέτης διακεκριμένα ερευνητικά κέντρα και εκτός του Ελλαδικού χώρου.

Όλη η προσπάθεια αυτή είχε πάντα την ηθική υποστήριξη της οικογένειάς μου. Η κατανόηση, η εμπιστοσύνη και η ψυχολογική τους στήριξη αποτέλεσαν σημαντικά όπλα και την κινητήρια δύναμη για την πρόοδο και την εξέλιξή μου.

Ι. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

ΤΟ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ

Η κατανάλωση των αντιβιοτικών στη χώρα μας, τόσο στην κοινότητα όσο και σε νοσοκομειακό επίπεδο, παραμένει τα τελευταία χρόνια σε υψηλά επίπεδα σε σχέση με τις υπόλοιπες χώρες, βάση του Ευρωπαϊκού δικτύου καταγραφής κατανάλωσης αντιβιοτικών, ενώ υπολογίζεται πως οι θάνατοι εξαιτίας λοιμώξεων από ανθεκτικά παθογόνα αγγίζουν τους 33.000 στην Ευρώπη ετησίως (1). Ταυτόχρονα, η αντοχή στους αντιμικροβιακούς παράγοντες, φαινόμενο που επάγεται από τη μη ορθολογική κατανάλωση των αντιβιοτικών, αποτελεί σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ.) ένα απειλητικό πρόβλημα για τα παγκόσμια συστήματα υγείας (2). Ομοίως, σύμφωνα με τα δεδομένα των επιστημονικών εταιρειών Infectious Diseases Society of America (IDSA) και UK Government, από το 2015 η μικροβιακή αντοχή αποτελεί ένα από τα κυρίαρχα προβλήματα που επηρεάζει τόσο τη δημόσια υγεία αλλά και την οικονομία (3,4).

Μιλώντας για πολυανθεκτικά παθογόνα, διευκρινίζεται πως πρόκειται για μικρόβια με ελάχιστες θεραπευτικές επιλογές και πιο συγκεκριμένα, με τους όρους multidrug resistant (MDR) αναφερόμαστε σε βακτήρια που εμφανίζουν αντοχή σε τρεις ή περισσότερες κατηγορίες αντιβιοτικών, extensively drug resistant (XDR) αναφερόμαστε σε παθογόνα ανθεκτικά σε όλες εκτός από δύο ή και λιγότερες κατηγορίες αντιβιοτικών, ενώ ως pandrug resistant (PDR) χαρακτηρίζονται παθογόνα ανθεκτικά σε όλα τα διαθέσιμα αντιβιοτικά (5,6).

Το ακρωνύμιο 'ESKAPE', από τα αρχικά των *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* και *Enterobacter spp*, έχει αναγνωριστεί από τον Π.Ο.Υ. ως όρος για να περιγράψει τα συχνότερα παθογόνα που 'ξεφεύγοντας' από την επίδραση των αντιμικροβιακών παραγόντων, αναπτύσσουν αντοχή και προκαλούν λοιμώξεις (κατά κύριο λόγο νοσοκομειακές) (7).

Ένας από τους σημαντικότερους μηχανισμούς αντοχής των Gram αρνητικών παθογόνων αποτελεί η παραγωγή ευρέως φάσματος β-λακταμασών (ESBL), ενζύμων που αδρανοποιούν τις β-λακτάμες (μέσω υδρόλυσης) και προσδίδουν αντοχή στα περισσότερα β-λακταμικά αντιβιοτικά (πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες, μονομπακτάμες), με τα πιο συχνά στην βιβλιογραφία αναφερόμενα παθογόνα να είναι τα *E. coli*, *K. pneumoniae* και *Proteus spp* (8). Τα μικρόβια αυτά προκαλούν λοιμώξεις οι οποίες σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα,

παρατεταμένη νοσηλεία και αυξημένο κόστος (9). Παράγοντες κινδύνου που έχει βρεθεί ότι σχετίζονται με αποικισμό και ανάπτυξη λοίμωξης από ESBL παθογόνα στο νοσοκομειακό περιβάλλον αποτελούν η πρόσφατη νοσηλεία ή η διαμονή σε οίκους φροντίδας, η αιμοκάθαρση καθώς και η παρουσία κεντρικών ενδαγγειακών καθετήρων (10,11), ενώ παράγοντες κινδύνου για λοιμώξεις στην κοινότητα από ESBL παθογόνα αποτελούν η πρόσφατη λήψη αντιμικροβιακής αγωγής, η χρήση κορτικοστεροειδών, η παρουσία γαστροστομίας, καθώς και το πρόσφατο ταξίδι στο εξωτερικό (12,13).

Οι καρβαπενέμες αποτελούν την 'gold standard' θεραπευτική επιλογή σε λοιμώξεις από ESBL, αν και αντιβιοτικά όπως η πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη, η κεφτολοζάνη-ταζομπακτάμη, η φωσφομυκίνη, οι αμινογλυκοσίδες και η τεμοσιλλίνη μπορούν να αποτελέσουν εναλλακτική επιλογή σε μέτριας βαρύτητας λοιμώξεις ουροποιητικού ή των χοληφόρων (14). Η ευρεία χρήση τα τελευταία χρόνια των καρβαπενεμών για την αντιμετώπιση λοιμώξεων από ESBL παθογόνα, οδήγησε στην παραγωγή καρβαπενεμασών (15), ενζύμων τα οποία υδρολύουν τις καρβαπενέμες προσδίδοντας στα παθογόνα αντοχή σε αυτές, αλλά ταυτόχρονα και σε όλες τις β-λακτάμες (16). Σύμφωνα με το WHONET για την περίοδο Ιανουάριος 2021-Ιούνιος 2021 η αντοχή στις καρβαπενέμες σε περιβάλλον Μονάδας Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) στις βακτηριαμίες, ήταν 99%, 91% και 40% για τα *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* και *Pseudomonas aeruginosa* αντίστοιχα, ποσοστά ιδιαίτερα υψηλά, ενώ πρόκειται και για παθογόνα για τα οποία ο κλινικός γιατρός έχει ελάχιστα όπλα στη θεραπευτική του φαρέτρα.

Για την ορθολογική χορήγηση αντιβιοτικών, τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί προγράμματα επιτήρησης στο νοσοκομείο (antibiotic stewardship), με στόχο τη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χορήγηση μη απαραίτητων αντιμικροβιακών παραγόντων καθώς και την αντιμετώπιση της μικροβιακής αντοχής. Όπως όλοι φαρμακευτικοί παράγοντες, έτσι και τα αντιβιοτικά, προκαλούν ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες εμφανίζονται σε ένα ποσοστό 20% των νοσηλευομένων ασθενών (17), ενώ ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός πως στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής βρέθηκε πως το 30% όλων των συνταγογραφημένων αντιβιοτικών σε νοσοκομειακό επίπεδο ήταν είτε μη απαραίτητα, είτε ακατάλληλα (18,19).

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Ως νοσοκομειακές ορίζονται οι λοιμώξεις που εκδηλώνονται τουλάχιστον 48 ώρες μετά την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο, όσες εκδηλώνονται ακόμα και τρείς ημέρες μετά το εξιτήριο ή ακόμα και 30 ημέρες μετά από χειρουργική παρέμβαση (20). Σύμφωνα με το Κέντρο πρόληψης και ελέγχου λοιμώξεων (Centers for Disease Control and Prevention-CDC), σε αυτές συγκαταλέγονται οι λοιμώξεις κεντρικών φλεβικών καθετήρων, οι λοιμώξεις του ουροποιητικού συνδεδεμένες ή μη με καθετήρα, οι λοιμώξεις χειρουργικού τραύματος, οι λοιμώξεις του αναπνευστικού, οι λοιμώξεις δέρματος καθώς και η πνευμονία που σχετίζεται με τον αναπνευστήρα. Η συχνότερη νοσοκομειακή λοίμωξη αποτελεί η νοσοκομειακή πνευμονία (Hospital acquired pneumonia-HAP) (21).

Το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC) εκτιμά ότι περίπου 1,7 εκατομμύρια άτομα που νοσηλεύονται στα νοσοκομεία των ΗΠΑ κάθε χρόνο παθαίνουν κάποια ενδονοσοκομειακή λοίμωξη, εκ των οποίων περίπου 99.000 χάνουν τελικά τη ζωή τους από αιτίες που σχετίζονται με τις νοσοκομειακές λοιμώξεις. Το πρόβλημα των νοσοκομειακών λοιμώξεων περιπλέκεται περισσότερο με την ανάδυση και διασπορά των πολυανθεκτικών παθογόνων, ενώ έχει προβλεφθεί ότι το 2050 θα πεθαίνουν από αυτά περίπου 10 εκατομμύρια άνθρωποι ετησίως. Ταυτόχρονα, εκτιμάται ότι τα έξοδα υγειονομικής περίθαλψης είναι 20 δισεκατομμύρια δολάρια (22). Σύμφωνα με στοιχεία του ΕΟΔΥ (Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας) στην Ευρωπαϊκή Ένωση υπολογίζεται ότι κάθε χρόνο, περίπου 4.100.000 ασθενείς εμφανίζουν νοσοκομειακή λοίμωξη, με τον εκτιμώμενο αριθμό θανάτων να αγγίζει τις 37.000. Παρόμοιο πρόβλημα αντιμετωπίζουν και τα ελληνικά νοσοκομεία, τα οποία κυρίως κατά την τελευταία δεκαετία, έρχονται αντιμέτωπα με τα ολοένα αυξανόμενα επίπεδα της μικροβιακής αντοχής και την εμφάνιση νοσοκομειακών λοιμώξεων από πολυανθεκτικούς Gram – αρνητικούς μικροοργανισμούς. Η εκτεταμένη διασπορά παθογόνων στελεχών που παράγουν καρβαπενεμάσες, θέτει στο περιθώριο τον τελευταίο αντιμικροβιακό παράγοντα της θεραπευτικής φαρέτρας, τις καρβαπενέμες. Έως το 2018 έχουν απομονωθεί περισσότεροι από 4270 τύποι και υπότυποι β-λακταμασών που αδρανοποιούν και υδρολύουν τις β-λακτάμες, μεταξύ των οποίων και 390 καρβαπενεμάσες με κύριους εκπροσώπους τις KPC, VIM, NDM, IMP και τις OXA. Η αυξημένη επίπτωση των

λοιμώξεων που οφείλονται σε αυτά, συνιστούν ένα δυσεπίλυτο καθημερινό πρόβλημα των κλινικών ιατρών που επιβάλλει την άμεση εφαρμογή μέτρων ελέγχου λοιμώξεων (23).

Γίνεται αντιληπτό λοιπόν ότι οι νοσοκομειακές λοιμώξεις θέτουν μεγάλο κλινικό και οικονομικό βάρος στα συστήματα υγείας.

ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΤΟΝ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΗΡΑ

Ορισμός-επίπτωση

Η πνευμονία που συνδέεται με τον αναπνευστήρα (Ventilator associated pneumonia-VAP) αποτελεί κατηγορία νοσοκομειακής λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού (HAP) σε ασθενείς σε μηχανική υποστήριξη της αναπνοής > 48 ώρες και αποτελεί σημαντική αιτία θνητότητας των νοσηλευόμενων σε ΜΕΘ ασθενών (24). Η συχνότητα της VAP στους διασωληνωμένους ασθενείς κυμαίνεται περίπου στο 10% (25), με τη θνητότητα να φτάνει το 13%, ενώ στους χειρουργικούς ασθενείς η θνητότητα μπορεί να αγγίζει και το 69% (26). Συνδέεται με παράταση των ημερών μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής κατά 7.6 με 11.5 ημέρες, καθώς και της νοσηλείας του ασθενή κατά 11.5 με 13.1 ημέρες (27).

Παθογένεια-Παράγοντες κινδύνου

Η οδός με την οποία προκαλείται η VAP είναι κυρίως μέσω μικροεισροφήσεων παθογόνων μικροοργανισμών που έχουν αποικίσει τις ανώτερες αναπνευστικές οδούς, καθώς οι διασωληνωμένοι ασθενείς λόγω κατεσταλμένου επιπέδου συνείδησης αδυνατούν να κινητοποιήσουν και να αποβάλλουν εκκρίσεις που συσσωρεύονται στον στοματοφάρυγγα, και λιγότερο συχνά μέσω μικροεισροφήσεων από το γαστρεντερικό σωλήνα (28). Οι βαρέως πάσχοντες νοσηλευόμενοι ασθενείς φαίνεται ότι αποικίζονται από τα μικρόβια του νοσοκομειακού περιβάλλοντος ήδη από τις πρώτες 48 ώρες, ενώ στους διασωληνωμένους ασθενείς ως επιπλέον παράγοντας κινδύνου αποικισμού με νοσοκομειακά παθογόνα είναι η άμεση χρήση σε αυτούς συσκευών του περιβάλλοντος (συσκευές αναπνευστήρα), οι οποίες με τη σειρά τους έχουν αποικιστεί από μεμβράνη μικροβίων, γνωστή ως biofilm (28-30).

Ο μηχανικός αερισμός αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης νοσοκομειακής πνευμονίας (31). Άλλοι παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης VAP αποτελούν η μεγάλη ηλικία, το άρρεν φύλο, το μειωμένο επίπεδο συνείδησης, η επαναδιασωλήνωση, η τακτική αλλαγή του κυκλώματος του αναπνευστήρα, η μυοχάλαση, η προηγειθείσα λήψη αντιμικροβιακής αγωγής, η χρήση φαρμάκων που αυξάνουν το pH του στομάχου (αναστολείς αντλίας πρωτονίων, αναστολείς H₂ υποδοχέων), η αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση, η χρόνια πνευμονοπάθεια καθώς και το πρόσφατο χειρουργείο (κυρίως θώρακος και άνω κοιλίας) (32-34).

Πρόληψη

Τόσο η κλινική όσο και η οικονομική βαρύτητα της πνευμονίας σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα, υπαγορεύουν την λήψη μέτρων με στόχο τη μείωση της επίπτωσής της. Οι οδηγίες αυτές είναι οι ακόλουθες (35-40):

A) επιλογή μη επεμβατικού αερισμού, εάν υπάρχει δυνατότητα. Ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια τύπου I ή II λόγω χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας ή συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, θα μπορούσαν να επωφεληθούν. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται όμως, σε ασθενείς με μειωμένο επίπεδο συνείδησης, ARDS (acute respiratory distress syndrome), σοβαρή υποξαιμία ή οξέωση και σε ασθενείς χωρίς άμεση βελτίωση μετά τη χρήση του μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού,

B) καθημερινή προσπάθεια διακοπής της καταστολής και εκτίμησης της ικανότητας αποσωλήνωσης του ασθενούς,

Γ) προσπάθεια διατήρησης της φυσικής κατάστασης του ασθενούς με καθημερινή φυσικοθεραπεία, όπου είναι δυνατόν,

Δ) η χρήση ενδοτραχειακών σωλήνων με σύστημα υπογλωττιδικής αναρρόφησης των εκκρίσεων,

Ε) η αποφυγή άσκοπης διάνοιξης του κυκλώματος του αναπνευστήρα καθώς και η τήρηση των κανόνων υγιεινής με εφαρμογή άσηπτων τεχνικών κατά την περίοδο των αναρροφήσεων,

ΣΤ) η αλλαγή του κυκλώματος του αναπνευστήρα μόνον όταν αυτό είναι ρυπαρό ή εμφανίζει πρόβλημα λειτουργικότητας,

Ζ) η διατήρηση της κεφαλής του κρεβατιού/ασθενούς στις 30-45°,

Η) προσπάθεια αποφυγής εισροφήσεων με εφαρμογή πίεσης 20-30 cm H₂O στον αεροθάλαμο του ενδοτραχειακού σωλήνα καθώς και εφαρμογή PEEP (positive end-expiratory pressure),

Θ) στοματική υγιεινή με διάλυμα χλωρεξιδίνης.

Ο ρόλος των προβιοτικών και των γλυκοκορτικοειδών στην πρόληψη της VAP δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί οπότε και δεν προτείνεται (35,39), ενώ η χρήση φαρμάκων για την προφύλαξη ελκών από stress (stress ulcer prophylaxis) δεν φαίνεται να βοηθά αλλά να διευκολύνει τον αποικισμό του πεπτικού σωλήνα με παθογόνους μικροοργανισμούς, μέσω αύξησης του γαστρικού pH (38).

Διάγνωση

Η διάγνωση της VAP προϋποθέτει κλινική, εργαστηριακή, απεικονιστική και μικροβιολογική τεκμηρίωση. Αναλυτικότερα, ασθενής με VAP εμφανίζει δύο από τα 1) πυρετός, 2) αύξηση των αναπνευστικών εκκρίσεων, 3) λευκοκυττάρωση ή λευκοπενία, νέο ή επιδεινούμενο διήθημα κατά την απεικόνιση του θώρακα και θετική καλλιέργεια σε δείγμα από το αναπνευστικό (41).

Για την απεικονιστική τεκμηρίωση η ακτινογραφία θώρακος είναι η εξέταση πρώτης εκλογής. Αξονική τομογραφία μπορεί να διενεργηθεί σε ασθενείς με φυσιολογική ακτινογραφία θώρακος αλλά με κλινικά ευρήματα ενδεικτικά λοίμωξης αναπνευστικού (πυρετός, λευκοκυττάρωση, πυώδεις εκκρίσεις), σε ασθενείς με προηγηθείσα λοίμωξη αναπνευστικού, για την οποία είχε διενεργηθεί αξονική θώρακος ώστε να αποσαφηνιστεί η πιθανότητα νέου διηθήματος ή εξέλιξης της παλαιότερης εστίας, καθώς και για την εκτίμηση ανάπτυξης πλευριτικής συλλογής (42,43).

Η VAP, ως κατηγορία νοσοκομειακής πνευμονίας, οφείλεται συνήθως σε πολυανθεκτικά gram-αρνητικά παθογόνα. Πλην των αναπνευστικών ιών, οι οποίοι μπορούν να μεταδοθούν ενδονοσοκομειακά, οι μύκητες αποτελούν σπάνιες αιτίες νοσοκομειακής πνευμονίας (44). Δείγματα λαμβάνονται κατά προτίμηση προ της χορήγησης αντιμικροβιακής αγωγής, καθώς η χορήγηση αντιβίωσης ελαττώνει την ευαισθησία της μικροσκοπικής εξέτασης και της καλλιέργειας των δειγμάτων (45).

Υπάρχουν δυο τρόποι λήψης καλλιέργειας από το αναπνευστικό σύστημα: επεμβατικοί και μη επεμβατικοί. Στους πρώτους συγκαταλέγονται η λήψη βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος ή υλικού με προστατευμένη βούρτσα δια βρογχοσκόπησης, ή η λήψη δείγματος χωρίς βρογχοσκόπιο διαμέσου μικρού, ειδικού καθετήρα ο οποίος ενσφηνώνεται στον πνεύμονα (bronchoscopic BAL, protected specimen brush [PSB] ή mini-bronchoalveolar lavage [BAL] αντίστοιχα), και συστήνονται από τις εταιρείες European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology Infectious Diseases (ESCMID) και Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT) (46). Μη επεμβατικοί τρόποι όπως η λήψη τραχειοβρογχικών εκκρίσεων με αναρρόφηση ή έκπλυση διαμέσου του ενδοτραχειακού σωλήνα ή της τραχειοστομίας, προτείνονται από τις εταιρείες The Infectious Diseases Society of America και The American Thoracic Society (47,48).

Όλα τα δείγματα αποστέλλονται για μικροσκοπική εξέταση και ημι-ποσοτική ή ποσοτική καλλιέργεια. Η μικροσκοπική εξέταση αναφέρεται στο είδος και στην ποσότητα των κυττάρων (πχ ουδετερόφιλα) καθώς και στη χρώση Gram. Με τις ημιποσοτικές καλλιέργειες χαρακτηρίζεται ως μικρή, μέτρια ή μεγάλη η ανάπτυξη του παθογόνου μικροβίου στο υλικό. Σχετικά με τις ποσοτικές καλλιέργειες, οι οποίες λαμβάνονται κυρίως με επεμβατικές μεθόδους, απαιτείται παρουσία/ανάπτυξη συγκεκριμένου αριθμού του παθογόνου μικροβίου ανάλογα με το δείγμα που έχει ληφθεί για τη διάγνωση της πνευμονίας. Πιο συγκεκριμένα για τις τραχειοβρογχικές εκκρίσεις απαιτείται ανάπτυξη τουλάχιστον 10^6 αποικίες (CFU)/mL, για βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL fluid) τουλάχιστον 10^4 αποικίες (CFU)/mL και για την προστατευμένη βούρτσα τουλάχιστον 10^3 αποικίες (CFU)/mL. Με τις ποσοτικές καλλιέργειες μπορεί να αξιολογηθεί ακριβέστερα η πιθανότητα VAP από τον απλό αποικισμό των αναπνευστικών αεραγωγών από παθογόνα, κάτι που ίσως οδηγεί σε άσκοπη

κατανάλωση αντιβιοτικών (44,49). Εάν έχει γίνει πρόσφατη έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής (< 24 ώρες), προτείνεται τα ποσοτικά όρια να είναι μικρότερα κατά έναν λογάριθμο (50). Σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση δεν υπάρχει υπεροχή του βρογχοκυψελιδικολυ εκπλύματος έναντι της αναρρόφησης τραχειοβρογχικών εκκρίσεων στη μικροβιολογική τεκμηρίωση της VAP (51).

Ο ρόλος των μοριακών μεθόδων στην ανίχνευση παθογόνων αναπνευστικού

Οι μοριακές τεχνικές (PCR/multiplex PCR) αποτελούν μέθοδο με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, με την οποία αναγνωρίζεται με ακρίβεια τόσο το υπεύθυνο παθογόνο όσο και το υπεύθυνο γονίδιο που μπορεί να προσδίδει αντοχή (52,53). Μειώνουν κατά πολύ το χρόνο ταυτοποίησης και αυξάνουν ταυτόχρονα την πιθανότητα ανίχνευσης των μικροβίων, ειδικά στις περιπτώσεις όπου έχει προηγηθεί αντιμικροβιακή αγωγή. Με τον τρόπο αυτό ο κλινικός ιατρός μπορεί άμεσα και τροποποιεί την εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή που έχει ήδη χορηγηθεί είτε κάνοντας αποκλιμάκωση είτε διευρύνοντας το φάσμα της (53).

Μικροβιολογικά δεδομένα

Η VAP μπορεί να προκληθεί είτε από έναν, είτε από περισσότερους μικροβιακούς παράγοντες, και ανάλογα με το χρόνο εμφάνισης της μπορεί να οφείλεται σε ευαίσθητα (εάν προκύψει κοντά στην ημέρα της διασωλήνωσης-τις πρώτες 4 ημέρες) ή σε πολυανθεκτικά παθογόνα (εάν προκύψει όψιμα της ημέρας της διασωλήνωσης). Τα συχνότερα παθογόνα περιλαμβάνουν gram-αρνητικά βακτήρια (πχ. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp*) και gram-θετικούς κόκκους (πχ. *Staphylococcus aureus*-MSSA/MRSA, *Streptococcus spp*) (54). Παράγοντες που επηρεάζουν την ανάπτυξη VAP από πολυανθεκτικά παθογόνα είναι η τοπική επιδημιολογία του χώρου της ΜΕΘ, η λήψη αντιβιοτικών το τελευταίο τρίμηνο, το σηπτικό shock κατά το χρόνο έναρξης της VAP, το ARDS ή ο τεχνητός νεφρός πριν την έναρξη της VAP, νοσηλεία > 4 ημέρες προ της έναρξης της VAP καθώς και ο γνωστός αποικισμός του ασθενή από πολυανθεκτικό gram-αρνητικό παθογόνο ή MRSA (47).

Αν και τα μικροβιολογικά επιδημιολογικά δεδομένα της VAP φαίνεται να ποικίλουν, ο ρόλος των εντεροβακτηριακών παθογόνων, τα οποία αποτελούν το 1/3 των αιτιών της, απασχολεί ιδιαίτερα, λόγω της αντιμικροβιακής αντοχής τους (55). Σύμφωνα με τα δεδομένα του ελληνικού προγράμματος επιτήρησης της αντιμικροβιακής αγωγής (WHONET Greece), κατά την περίοδο Ιανουάριος 2021-Ιούνιος 2021, το 75.2% των στελεχών *Klebsiella pneumoniae* και το 24.8% των στελεχών *Pseudomonas aeruginosa* που απομονώθηκαν από ασθενείς σε μονάδες εντατικής θεραπείας ήταν πολυανθεκτικά, ενώ το 99%, το 80.7% και το 45% των

Acinetobacter baumannii, *Klebsiella pneumoniae* και *Pseudomonas aeruginosa* αντίστοιχα ήταν ανθεκτικά στην ιμιπενέμη (<http://www.mednet.gr/whonet/>).

Οι καρβαπενεμάσες, όπως περιεγράφηκαν και ανωτέρω, αφορούν ένζυμα που προσδίδουν αντοχή στις καρβαπενέμες και κατηγοριοποιούνται σε τρεις τάξεις, τάξη A (*K. pneumoniae* carbapenemases, KPC), τάξη B (metallo-β-lactamases, MBL, που συμπεριλαμβάνει New Delhi metallo-β-lactamases, VIM, NDM), και τάξη D (oxacillinases, OXA) (56). Υπάρχουν όμως και μη ενζυμικοί μηχανισμοί αντοχής στις καρβαπενέμες, όπως η απώλεια ή μειωμένη έκφραση πορίνης (porin channels), οπότε και μεταβάλλεται η διαπερατότητα του αντιβιοτικού από την εξωτερική μεμβράνη, και η υπερέκφραση της αντλίας εκροής (efflux pump) με αποτέλεσμα την αυξημένη εκροή φαρμάκου (57). Ιδιαίτερα ανησυχητικό είναι ότι τα παθογόνα αυτά εκτός από την αντοχή στις καρβαπενέμες, έχουν αναπτύξει αντοχή και σε άλλα αντιβιοτικά (όπως η κολιμυκίνη, οι αμινογλυκοσίδες και η τιγκεκυκλίνη), αφήνοντας ελάχιστες θεραπευτικές επιλογές στον κλινικό ιατρό.

Θεραπευτικές προσεγγίσεις της VAP στην εποχή της μικροβιακής αντοχής

Η εμπειρική αγωγή για τη θεραπεία της VAP πρέπει να ξεκινά άμεσα από την υποψία της λοίμωξης, και να λαμβάνονται δείγματα για καλλιέργεια, καθώς καθυστέρηση στην έναρξη της αντιβιοτικής αγωγής σχετίζεται με υψηλή θνητότητα (47,58). Για την επιλογή της εμπειρικής αντιμικροβιακής θεραπείας, θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψιν η επιδημιολογία της αντοχής στην εκάστοτε ΜΕΘ, καθώς και οι παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από πολυανθεκτικά παθογόνα όπως παρατίθενται ανωτέρω. Σημαντικός είναι επίσης ο ρόλος των καλλιεργειών επιτήρησης, δηλαδή η καλλιέργεια βρογχικών εκκρίσεων ως ρουτίνα, ώστε να επιτυγχάνεται το κατάλληλο εμπειρικό αντιμικροβιακό σχήμα σε περίπτωση VAP, αφού ο κλινικός ιατρός γνωρίζει ήδη πριν την ανάπτυξη λοίμωξης τον αποικισμό του ασθενή του (59,60).

Η διάρκεια της θεραπείας προτείνεται να είναι μικρή, με τις 7 ημέρες να αρκούν, σε συνδυασμό με τη σωστή δοσολογία, τα κατάλληλα μεσοδιαστήματα μεταξύ των δόσεων, την κατάλληλη διάρκεια έγχυσης και την κατάλληλη οδό χορηγήσεως (47,61). Λαμβάνεται πάντα υπόψιν η παρουσία αιμοδιήθησης ή νεφρικής ανεπάρκειας στον καθορισμό της δοσολογίας.

Σε συγκεκριμένους βαρέως πάσχοντες, όπως σε ασθενείς με αργή ανταπόκριση, ανοσοκατεσταλμένους, με επιπλοκές (απόστημα, εμπύημα), η διάρκεια της θεραπείας εξατομικεύεται (47).

Η αποκλιμάκωση του αρχικού εμπειρικού αντιμικροβιακού συνδυασμού σε ένα πιο απλό και στοχευμένο σχήμα σύμφωνα με το αντιβιογράμμα, είναι μια στρατηγική που προτείνεται και στοχεύει στην ισορροπία μεταξύ αποτελεσματικής αρχικής εμπειρικής αγωγής και της ανάγκης περιορισμού των μη απαραίτητων αντιβιοτικών με στόχο αποφυγή ανεπιθύμητων ενεργειών (62). Τα αναμενόμενα οφέλη από την στρατηγική της αποκλιμάκωσης περιλαμβάνουν τη μείωση του κινδύνου για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τα αντιβιοτικά, τη μείωση της πίεσης των αντιβιοτικών (antibiotic selection pressure) στη μικροβιακή χλωρίδα και συνεπώς τη μείωση της πιθανότητας εμφάνισης αντοχής καθώς και τη μείωση του κόστους νοσηλείας. Επιπλέον οφέλη από την έγκαιρη διακοπή των αντιβιοτικών αποτελεί και η πιθανή μείωση της επίπτωσης της λοίμωξης από *Clostridium difficile*, καθώς και οι επιλοιώξεις με ανθεκτικά παθογόνα και/ή η εμφάνιση δευτερογενών μυκητιασικών λοιμώξεων (63, 64).

ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΓΙΑ ΤΑ ΑΝΘΕΚΤΙΚΑ ΣΤΙΣ ΚΑΡΒΑΠΕΝΕΝΕΜΕΣ GRAM-ΑΡΝΗΤΙΚΑ ΠΑΘΟΓΟΝΑ-ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ

Η **τιγκεκυκλίνη** ανήκει στην κατηγορία των γλυκυλκυκλινών και έχει χρησιμοποιηθεί την τελευταία δεκαετία ως θεραπευτική επιλογή για τα ανθεκτικά στις καρβαπενέμες εντεροβακτηριακά παθογόνα (Carbapenem resistant Enterobacteriaceae-CRE) καθώς και για το ανθεκτικό στις καρβαπενέμες *Acinetobacter baumannii* (Carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii*-CRAB). Αν και για τη θεραπεία ενδοκοιλιακών λοιμώξεων καθώς και λοιμώξεων δέρματος και μαλακών μορίων τα αποτελέσματα της χορήγησής της είναι ευνοϊκά, οπότε και το φάρμακο έχει λάβει έγκριση για τις συγκεκριμένες λοιμώξεις, οι χαμηλές συγκεντρώσεις της στον ορό, στα ούρα και στο υγρό που επαλείφει τις κυψελίδες (epithelial lining fluid-ELF) έχει ως αποτέλεσμα το αντιβιοτικό αυτό να χορηγείται εκτός ενδείξεων (off label) σε βακτηραιμίες, σε VAP και λοιμώξεις ουροποιητικού, και σε δόσεις υψηλότερες από τις προτεινόμενες (δόση φόρτισης 200mg άπαξ και συνέχιση 100mg δύο φορές ημερησίως) με στόχο την επίτευξη υψηλών συγκεντρώσεων στην εστία της λοίμωξης (16,57). Για το λόγο των χαμηλών συγκεντρώσεων, καθώς και για το ότι αυτό μπορεί να

οδηγήσει στην ανάπτυξη αντοχής, αφού τα παθογόνα εκτίθενται σε συγκεντρώσεις χαμηλότερες από την MIC τους (minimum inhibitory concentration) στο συγκεκριμένο αντιβιοτικό, προτείνεται ο συνδυασμός της τιγκεκυκλίνης με άλλα αντιβιοτικά, όπως η κολιμυκίνη και οι καρβαπενέμες (65,66).

Οι **αμινογλυκοσίδες** αποτελούν σημαντικούς αντιμικροβιακούς παράγοντες έναντι λοιμώξεων από CRE, κυρίως ως συνδυασμοί θεραπείας με άλλο δραστικό αντιβιοτικό, ενώ ως μονοθεραπεία έχουν χορηγηθεί μόνο σε λοιμώξεις ουροποιητικού (16). Η χορήγησή τους ως μονοθεραπεία σε άλλες λοιμώξεις έχει συσχετιστεί με υψηλά ποσοστά θνητότητας, έως και 80% (67). Μεγάλες μελέτες παρατήρησης ασθενών με λοιμώξεις από *KPC-Klebsiella pneumoniae*, έχουν δείξει ότι ο συνδυασμός μιας καρβαπενέμης με μια αμινογλυκοσίδα σχετίζεται με το χαμηλότερο ποσοστό θνητότητας, με δεδομένο ότι η MIC του παθογόνου στην μεροπενέμη να είναι ≤ 8 mg/L (65,67,68). Επιπλέον, μελέτες συνέργειας των αμινογλυκοσίδων με τις καρβαπενέμες *in vitro*, έχουν δώσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα, αν και χρειάζεται περαιτέρω κλινική τεκμηρίωση (69,70). Η χορήγηση των αμινογλυκοσίδων όμως έχει κάποια μειονεκτήματα με τα πρόσφατα δεδομένα. Τα όρια ευαισθησίας μεταξύ των EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) και CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) διαφέρουν με την αμικασίνη να αναφέρεται στα 16 mg/L (CLSI) και 8 mg/L (EUCAST) και με την γενταμυκίνη στα 4 mg/L (CLSI) και 2 mg/L (EUCAST) (71, 72). Πολλά πολυανθεκτικά παθογόνα εμφανίζουν οριακή ευαισθησία στις αμινογλυκοσίδες με βάση τα ανωτέρω όρια, ενώ η μελέτη της φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής (PK/PD) είναι εξαιρετικά δύσκολη στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς, ειδικά όταν πρόκειται και για λοιμώξεις που αφορούν το πνευμονικό παρέγχυμα. Φαίνεται λοιπόν, από μελέτες, πως για να επιτευχθούν οι παραπάνω στόχοι ορίων ευαισθησίας, απαιτούνται πολύ υψηλές δόσεις από αυτές που έχουν εγκριθεί (73-77).

Η **φωσφομυκίνη**, βακτηριοκτόνο αντιβιοτικό που αναστέλλει τη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος των παθογόνων, ξαναβρίσκει έδαφος την τελευταία δεκαετία στην αντιμετώπιση λοιμώξεων από πολυανθεκτικά gram-αρνητικά παθογόνα, πλην των *Acinetobacter spp.* τα οποία εμφανίζουν ενδογενή αντοχή. Οι υψηλές συγκεντρώσεις της στον ορό και στα ούρα, καθώς και η ικανοποιητική συγκέντρωση του φαρμάκου στον πνεύμονα, στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό καθώς και στα αποστήματα, την καθιστούν μια καλή εναλλακτική λύση στον χώρο της νοσοκομειακής αντοχής (16). Και αυτή όμως, προτείνεται

να χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα δραστικά αντιβιοτικά προκειμένου να αποφευχθεί το φαινόμενο της ανάπτυξης αντοχής (78,79).

Οι **πολυμυξίνες** είναι κυκλικά πεπτιδικά βακτηριοκτόνα αντιβιοτικά. Από τις πέντε πολυμυξίνες (A, B, C, D και E) που περιγράφηκαν αρχικά, δύο έχουν εφαρμογή στην κλινική πράξη, η πολυμυξίνη B και πολυμυξίνη E (κολιστίνη) (80). Χρησιμοποιήθηκαν από το 1960 έως τις αρχές του 1980 όπου και η χορήγησή της εγκαταλείφθηκε λόγω της νεφροτοξικότητας, της νευροτοξικότητας και του νευρομυϊκού αποκλεισμού που προκαλούσε ως ανεπιθύμητες ενέργειες (81-83). Το πρόβλημα όμως της μικροβιακής αντοχής αλλά και η λεπτομερέστερη μελέτη της φαρμακοκινητικής του φαρμάκου, οδήγησε τις τελευταίες δεκαετίες στην επανεισαγωγή του στην θεραπευτική πρακτική έναντι πολυανθεκτικών Gram-αρνητικών παθογόνων. Η κολιστίνη δεν είναι δραστική έναντι των gram θετικών μικροβίων και των στελεχών *Proteus spp*, *Providencia spp*, *Serratia spp*, *Burkholderia ceracian*, *Morganella spp*, *Brucella spp* και *Nocardia spp*. (81-83). Επιπλέον δράση εμφανίζει έναντι των *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Salmonella spp* και *Shigella spp* (5). Χορηγείται ως αδρανές προφάρμακο ως μεθανοσουλφονική κολιστίνη (CMS), η οποία θεωρείται ως λιγότερο τοξική και η οποία in vivo και in vitro υδρολύεται σε σουλφομεθυλικά παράγωγα και στην κολιστίνη, με την τελευταία να αποτελεί το δραστικό μόριο και να ασκεί την αντιμικροβιακή δράση (84).

Η κολιστίνη λόγω της παλαιότητάς της, δεν έχει ποτέ υποβληθεί σε κλινικές μελέτες φάσεις I – III για την αξιολόγηση της βέλτιστης δοσολογίας, όπως και της αποτελεσματικότητας, με αποτέλεσμα οι ενδείξεις για τη δοσολογία και την χρήση της να στηρίζονται σε μελέτες παρατήρησης κυρίως ως θεραπεία διάσωσης τις περισσότερες φορές (80-82). Την τελευταία δεκαετία ωστόσο λόγω ανάπτυξης πρωτοποριακών μεθόδων μέτρησης των συγκεντρώσεων του φαρμάκου με ακρίβεια, η χρήση της κολιστίνης ετέθη σε νέες βάσεις (82). Η χορήγηση ενδοφλέβιας κολιστίνης με βάση φαρμακοκινητική μελέτη ανέδειξε μηδαμινά επίπεδα κολιστίνης στο BAL όπως και κατά επέκταση και στο ELF (85), αναδεικνύοντας, όπως θα αναλυθεί παρακάτω, την αναγκαιότητα εναλλακτικών οδών χορήγησης για την επίτευξη υψηλών συγκεντρώσεων του φαρμάκου στις πνευμονικές κυψελίδες και την ταχύτερη έναρξη δράσης και ταυτόχρονα την ελαχιστοποίηση της συστηματικής έκθεσης και της τοξικότητας (86).

Δόση φόρτισης στα 9.000.000 IU (International Units), όπως επίσης και ένα δοσολογικό σχήμα βασισμένο στην κάθαρση κρεατινίνης, έχουν μελετηθεί και έχουν πλέον εφαρμογή στην κλινική πράξη (87-89), ενώ οι δόσεις συντήρησης έχει αποδειχθεί ότι επιτυγχάνουν σημαντικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα (τουλάχιστον 2mg/L) περίπου στο 90% των ασθενών με κάθαρση κρεατινίνης < 80ml/min (90). Σε ασθενείς όμως με κάθαρση κρεατινίνης > 80 ml/min μειώνεται η πιθανότητα επίτευξης ικανοποιητικών συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα, δημιουργώντας την ανάγκη για χορήγηση ακόμα υψηλότερων δόσεων ή την χορήγηση κολιστίνης σε συνδυασμό με άλλα δραστικά αντιβιοτικά (87,88,91).

Οι **καρβαπενέμες**, αν και παράδοξο, αποτελούσαν σημαντικά αντιβιοτικά για λοιμώξεις από στελέχη που παρήγαγαν καρβαπενεμάσες, πριν τους νεότερους συνδυασμούς β-λακτάμης/αναστολέα β-λακταμάσης με δραστικότητα έναντι των KPC παθογόνων, χορηγούμενα σε υψηλές δόσεις, με παρατεταμένη χορήγηση και σε συνδυασμό με άλλα in vitro δραστικά αντιβιοτικά (65,92) . Το παραπάνω αποδεικνύεται από μελέτες που έλαβαν χώρα τόσο στην Ελλάδα όσο και στην Ιταλία, οπότε και σε ένα έγγραφο θέσης, 13 ειδικοί από τις χώρες αυτές συμπεραίνουν πως η χορήγηση υψηλής δόσης και με παρατεταμένη χορήγηση (πχ. 2gr μεροπενέμης κάθε 8 ώρες) μπορεί να αποδειχθεί ωφέλιμη σε λοιμώξεις από KPC-*Klebsiella pn*. εάν η MIC της μεροπενέμης είναι $\leq 8\text{mg/L}$, ενώ για MICs 32-64mg/L, η χορήγηση της μεροπενέμης μπορεί να γίνει μόνο εάν υπάρχει δυνατότητα μέτρησης των θεραπευτικών επιπέδων της (91).

Ο συνδυασμός **διπλής καρβαπενέμης** φάνηκε αποτελεσματικός ως θεραπεία διάσωσης σε λοιμώξεις από XDR και PDR (pandrug resistant) εντεροβακτηριακά παθογόνα, όταν οι Bulik και Nicolau παρατήρησαν πως στο συνδυασμό ερταπενέμης με δοριπενέμη, η ερταπενέμη χορηγούμενη πρώτη, δρούσε ως 'αντιβιοτικό αυτοκτονίας' καθώς λόγω μεγαλύτερης συγγένειας με το ένζυμο καρβαπενεμάση, συνδεόταν με αυτήν, αφήνοντας τελικά την δοριπενέμη να δράσει έναντι του παθογόνου (93). Η ίδια παρατήρηση επιβεβαιώθηκε και από άλλες μελέτες, με συχνότερο συνδυασμό την ερταπενέμη σε δόση 1gr ημερησίως σε έγχυση 30 λεπτών, μαζί με μεροπενέμη σε δόση 2gr κάθε 8 ώρες με ρυθμό έγχυσης τριών ωρών (94-96).

Η **κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη** αποτελεί έναν νεότερο συνδυασμό β-λακτάμης/αναστολέα β-λακταμάσης, ο οποίος έχει λάβει έγκριση για τη θεραπεία της νοσοκομειακής πνευμονίας και κατ' επέκταση της θεραπείας της VAP, των ενδοκοιλιακών λοιμώξεων, καθώς και των επιπλεγμένων λοιμώξεων ουροποιητικού από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά παθογόνα και συγκεκριμένα για ESBL παθογόνα καθώς και παθογόνα που παράγουν καρβαπενεμάσες, (συμπεριλαμβανομένων των KPC– Ambler τάξη A, AmpC —τάξη C και OXA-48—τάξη D) (16). Δεν έχει δραστικότητα έναντι MBL—τάξη B και έναντι αρκετών ενζύμων τάξης D (97). Το αντιβιοτικό αυτό λόγω της βακτηριοκτόνου δράσης του, καθώς και της υψηλής του συγκέντρωσης στο πνευμονικό παρέγχυμα, αποτελεί μια σημαντική επιλογή θεραπείας της VAP από ανθεκτικά στις καρβαπενέμες Gram-αρνητικά παθογόνα (98). Μικροβιακή αντοχή έχει παρατηρηθεί όμως και για το νεότερο αυτό αντιβιοτικό (99), οπότε και συστήνεται η χορήγησή του ως συνδυαστική θεραπεία με δεύτερο δραστικό αντιβιοτικό, ιδίως για σοβαρές λοιμώξεις (100), ενώ σε μη σοβαρές λοιμώξεις μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία και μόνο μετά από την επιβεβαίωση με αντιβιογράμμα για την ευαισθησία του παθογόνου (79).

Το αντιβιοτικό **meropenem-vaborbactam**, είναι συνδυασμός μιας καρβαπενέμης και ενός αναστολέα β-λακταμάσης, δραστικό έναντι παθογόνων που παράγουν KPC. Έχει λάβει έγκριση για τη θεραπεία ενδοκοιλιακών λοιμώξεων, λοιμώξεων ουροποιητικού, νοσοκομειακής πνευμονίας, πνευμονία συνδεδεμένη με τον αναπνευστήρα καθώς και βακτηραιμίες (101). Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για να καθοριστεί ο ρόλος της στην κλινική πράξη.

Το αντιβιοτικό **plazomicin**, μια ημισυνθετική αμινογλυκοσίδη νέας γενιάς, αναστέλλει την πρωτεϊνική σύνθεση των βακτηρίων ασκώντας δοσοεξαρτώμενη, βακτηριοκτόνη δράση, εμφανίζει μικρή τοξικότητα και είναι δραστική έναντι των MDR εντεροβακτηριακών παθογόνων (16, 100, 102). Η καλή φαρμακοκινητική και διείσδυση του φαρμάκου στο πνευμονικό παρέγχυμα, την καθιστά υποψήφιο αντιβιοτικό για τη θεραπεία της VAP σε συνδυασμό με άλλα με νεότερα β-λακταμικά αντιβιοτικά.

Η **κεφτολοζάνη-ταζομπακτάμη** αποτελεί συνδυασμό μιας νεότερης κεφαλοσπορίνης και ενός αναστολέα β-λακταμασών με δράση έναντι των εντεροβακτηριακών. Είναι δραστική

έναντι στελεχών *Pseudomonas aeruginosa* που είναι ανθεκτικά στην κεφταζιδίμη ή ακόμα και στις καρβαπενέμες ενώ το φάσμα της δεν καλύπτει αναερόβια παθογόνα. Το αντιβιοτικό αυτό εξ ορισμού δεν είναι δραστικό έναντι στελεχών *Acinetobacter spp*, *Stenotrophomonas spp* και *Enterococcus spp*. Ενδείξεις χορήγησης αποτελούν η οξεία πυελονεφρίτιδα και οι επιπλεγμένες λοιμώξεις ουροποιητικού και οι ενδοκοιλιακές λοιμώξεις (με προσθήκη μετρονιδαζόλης), η νοσοκομειακή πνευμονία και η πνευμονία του αναπνευστήρα (103).

Η ιμιπενέμη-σιλασίνη-ρελεμπακάμη είναι δραστική έναντι ESBL, KPC και AmpC εντεροβακτηριακών, καθώς και ανθεκτικών στις καρβαπενέμες στελεχών *Pseudomonas*. Δεν είναι δραστικό φάρμακο για παθογόνα που παράγουν καρβαπενεμάσες τύπου VIM, NDM, IMP και OXA. Η χορήγησή της αφορά σε λοιμώξεις από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά βακτήρια για τα οποία δεν υπάρχει εναλλακτική θεραπευτική επιλογή (104).

Εισπνεόμενα αντιβιοτικά. Ο ρόλος τους στη θεραπεία της VAP

Η θεραπεία της VAP παραμένει μια πρόκληση και οι λόγοι είναι τόσο η χαμηλή διείσδυση των συστηματικά χορηγούμενων αντιβιοτικών στις κυψελίδες του πνευμονικού παρεγχύματος, όσο και παράγοντες που αφορούν τους βαρέως πάσχοντες ασθενείς των ΜΕΘ και επηρεάζουν την φαρμακοκινητική των αντιβιοτικών, όπως πολλαπλές συννοσηρότητες και ανεπάρκειες οργάνων. Στελέχη με οριακές (borderline) ελάχιστες ανασταλτικές πυκνότητες (minimum inhibitory concentration, MIC), απαιτούν αύξηση της δοσολογίας των συστηματικά χορηγούμενων αντιβιοτικών για την επίτευξη θεραπευτικών επιπέδων στον ορό, με επακόλουθο την αύξηση της τοξικότητας και με συχνότερα εμφανιζόμενη την οξεία νεφρική βλάβη (105). Υψηλές συγκεντρώσεις του αντιβιοτικού στο πνευμονικό παρέγχυμα σε ασθενείς με VAP απαιτούνται τόσο για την εξάλειψη των παθογόνων από την εστία λοίμωξης όσο και την πρόληψη ανάπτυξης αντοχής σε περιπτώσεις που τα μικρόβια εκτίθενται σε συγκεντρώσεις μικρότερες των MICs.

Η εφαρμογή τους δεν αποτελεί καινούρια μέθοδο αλλά χρονολογείται από τη δεκαετία του 1960 (106). Ιδιαίτερα η φαρμακοκινητική τους και η αποτελεσματικότητά τους έχει μελετηθεί σε ασθενείς με κυστική ίνωση, αλλά σταδιακά το πρόβλημα της μικροβιακής αγωγής και η ανάγκη επίτευξης ικανοποιητικών συγκεντρώσεων στην εστία λοίμωξης,

οδήγησε στη μελέτη εφαρμογής τους σε ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό με λοίμωξη αναπνευστικού.

Για την καλύτερη κατανομή του εισπνεόμενου αντιβιοτικού στη πνευμονικό παρέγχυμα και στο υγρό που επαλείφει τις κυψελίδες (ELF) πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη σημασία στους ακόλουθους παράγοντες:

1. Το είδος του φαρμάκου. Με τα έως τώρα δεδομένα , έγκριση για εισπνεόμενη χορήγηση έχουν λάβει η κολιστίνη, η αζτρεονάμη και οι αμινογλυκοσίδες (τομπραμυσίνη) για ασθενείς με κυστική ίνωση (107). Το φάρμακο θα πρέπει να χορηγείται υπό στείρες συνθήκες, να μην είναι πυρετογόνο, ενώ σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν και άλλες φυσικοχημικές και φαρμακολογικές ιδιότητες όπως η χημική δομή του και το μέγεθος του [διάμετρος μορίων 0.5-3μm έχουν την ικανότητα να φτάνουν στις κυψελίδες (108)], ο όγκος διάλυσής του, το ιζώδες, η δόση του, το Ph, η ωσμωτικότητά του, η κατανομή και η συγκέντρωσή του στο βρογχικό δέντρο, η τοξικότητά του (109). Μετρίως λιπόφιλα και θετικά φορτισμένα μόρια συνδέονται ικανοποιητικά στον πνευμονικό ιστό (110). Ο όγκος διάλυσης του φαρμάκου δεν πρέπει να ξεπερνά τη χωρητικότητα της συσκευής νεφελοποίησης, διότι τότε παρατείνεται ο χρόνος χορήγησής του, με κίνδυνο για τα μόρια που είναι ασταθή να μειώνεται η αντιμικροβιακή τους δράση (109). Επιπλέον, χαμηλοί όγκοι διάλυσης του φαρμάκου, αυξάνουν την πυκνότητά του ή οδηγούν στη δημιουργία μεγαλύτερων μορίων τα οποία δεν μπορούν να φτάσουν στις κυψελίδες ενώ ταυτόχρονα μπορεί να οδηγήσουν στην απόφραξη των εκπνευστικών φίλτρων του αναπνευστήρα (108,111). Θα πρέπει επίσης, στη συνολική δόση που χορηγείται, να λαμβάνονται υπόψιν οι εξωπνευμονικές απώλειες (συσκευή αναπνευστήρα, ανώτεροι αναπνευστικοί αεραγωγοί) (112). Η γνώση της φαρμακοδυναμικής του φαρμάκου είναι αυτή που καθορίζει το σωστό δοσολογικό σχήμα, ενώ μετά την διάλυσή τους, τα φάρμακα θα πρέπει να χορηγούνται άμεσα για την αποφυγή μεταβολών στη σύνθεσή τους (109).
2. Τη συσκευή νεφελοποίησης. Έχουν χρησιμοποιηθεί και μελετηθεί τριών ειδών νεφελοποιητές για τη χορήγηση εισπνεόμενων αντιβιοτικών. Α) *Jet nebulizer*. Είναι ο πιο συχνά χρησιμοποιούμενος νεφελοποιητής και με το χαμηλότερο κόστος. Το μειονέκτημά του έγκειται στο ότι μόνο το 15% της αρχικής δόσης του φαρμάκου

εναποτίθεται τελικά στις κυψελίδες, ενώ κατά τη διάρκεια της νεφελοποίησης δημιουργούνται ανομοιογενή σωματίδια (113, 114). Β) *Νεφελοποιητής υπερήχων (ultrasonic)*. Πρόκειται για νεφελοποιητές υψηλού κόστους και μεγάλου μεγέθους, οι οποίοι κατά τη χρήση τους θερμαίνουν το διάλυμα του φαρμάκου, επιδρώντας έτσι στις φυσικοχημικές και κατ' επέκταση στις φαρμακολογικές του επιδράσεις (109). Από την αρχική δόση του χορηγούμενου φαρμάκου, το 30-40% εναποτίθεται τελικά στις κυψελίδες (113,114). Γ) *Νεφελοποιητές παλλόμενου δίσκου (vibrating mesh nebulizer)*. Αποτελούν τον πιο ενδεδειγμένο νεφελοποιητή για τη χορήγηση εισπνεόμενων αντιβιοτικών. Έχει την δυνατότητα να δημιουργεί ομοιογενές μείγμα και σωματίδια κατάλληλου μεγέθους ώστε να καταλήγει στις κυψελίδες το 40-60% της αρχικής δόσης του φαρμάκου (109). Ο νεφελοποιητής τοποθετείται στο εισπνευστικό σκέλος του αναπνευστήρα, πίσω από το Υ (10-15cm από Υ piece). Το κύριο μειονέκτημά του αφορά το υψηλό κόστος. Δυσκολία στη χορήγηση με το συγκεκριμένο είδος νεφελοποιητή έχουν τα υγρά με υψηλό ιξώδες, ενώ ο χρόνος χορήγησης εξαρτάται από τον όγκο διάλυσης του φαρμάκου (109).

3. Τα κλινικά χαρακτηριστικά του ασθενή. Παράμετροι του ασθενή όπως οι αυξημένες εκκρίσεις και η απόφραξη των βρόγχων επηρεάζουν την κατανομή του φαρμάκου στον πνεύμονα. Επιπλέον, οι ασθενείς θα πρέπει να είναι πλήρως κατεσταλμένοι, και σε συνθήκες αναπνευστήρα που να μην επιτρέπουν τη συμμετοχή του ασθενή στο ρυθμό αναπνοών (114, 115).
4. Τον αναπνευστήρα/Το κύκλωμα του αναπνευστήρα. Οι ιδανικότερες συνθήκες για την επίτευξη των υψηλότερων δυνατών δόσεων στις κυψελίδες προτείνεται να είναι οι εξής: μοντέλο ελεγχόμενου όγκου με χαμηλές εισπνευστικές ροές και τελοεισπνευστική παύση (10%-20% του αναπνευστικού κύκλου) η οποία διευκολύνει την εναπόθεση σωματιδίων στις κυψελίδες (108, 109, 114, 116). Ο εισπνεόμενος όγκος πρέπει να είναι στα 8ml/Kg , η σχέση εισπνοής εκπνοής (I:E) $\leq 50\%$, ο ρυθμός αναπνοών 12-15/λεπτό και η PEEP (positive end expiratory pressure) 5-10 cm H₂O (109, 114, 116). Κατά τη νεφελοποίηση πρέπει να απομακρύνεται η συσκευή ύγρανσης/θέρμανσης από τον αναπνευστήρα (heat and moisture exchanger HME), ενώ μετά το τέλος της νεφελοποίησης πρέπει να γίνεται αντικατάσταση/αλλαγή του φίλτρου στο εκπνευστικό τμήμα του αναπνευστήρα για την αποφυγή απόφραξης του κυκλώματος από τα σωματίδια του χορηγούμενου φαρμάκου (117, 118).

Αντιβιοτικά που έχουν μελετηθεί και λάβει έγκριση για εισπνεόμενη χορήγηση στη θεραπεία της VAP από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά παθογόνα είναι τα ακόλουθα:

- i. Αμινογλυκοσίδες. Το 1997 η τομπραμυκίνη λαμβάνει έγκριση από τον FDA (Food and Drug Administration) για εισπνεόμενη χορήγηση σε ασθενείς με κυστική ίνωση και χρόνια λοίμωξη από *Pseudomonas aeruginosa* (119). Με την ενδοφλέβια χορήγησή τους να επιτυγχάνεται ελάχιστη συγκέντρωση στον πνευμονικό ιστό, οι αμινογλυκοσίδες χορηγούμενες σε εισπνεόμενη μορφή φαίνεται να αποτελούν μια καλή εναλλακτική επιλογή στη θεραπεία της VAP από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά παθογόνα (120, 121), ενώ ταυτόχρονα μπορούν να αποφευχθούν η νεφροτοξικότητα και η ωτοτοξικότητα, οι οποίες αποτελούν τις κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της ενδοφλέβιας χορήγησής τους.
- ii. Κολιμυκίνη. Η εισπνεόμενη κολιμυκίνη έχει λάβει έγκριση χορήγησης σε ασθενείς με κυστική ίνωση και λοιμώξεις αναπνευστικού (122), ενώ το ερευνητικό ενδιαφέρον για την εφαρμογή της, πυροδοτήθηκε έπειτα από μελέτες φαρμακοκινητικής της ενδοφλεβίως χορηγούμενης κολιστίνης η οποία επιτυγχάνει μη ανιχνεύσιμες συγκεντρώσεις στον πνεύμονα (και συγκεκριμένα στο ELF) (123). Μελέτες κλινικής αποτελεσματικότητας χορήγησης εισπνεόμενης κολιστίνης αποδεικνύουν καλύτερη έκβαση της VAP, με μικρότερα ποσοστά θνητότητας εντός της ΜΕΘ και εντός του νοσοκομείου στους ασθενείς που έλαβαν συνδυασμό εισπνεόμενης κολιστίνης με ενδοφλέβια, σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με ενδοφλέβια κολιστίνη (124-129). Επιπροσθέτως, η χορήγηση εισπνεόμενης μορφής κολιστίνης ως μονοθεραπεία ανέδειξε μικρότερα ποσοστά εμφάνισης συστηματικής τοξικότητας συγκριτικά με την ενδοφλέβια χορήγηση, ενώ η κλινική αποτελεσματικότητα δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων (130-133). Η φαρμακοκινητική της εισπνεόμενης κολιστίνης αν και έχει μελετηθεί σε διάφορα δοσολογικά σχήματα των 0.5, 1 και 2 εκατομμυρίων μονάδων (MIU), ωστόσο το βέλτιστο δοσολογικό σχήμα δεν έχει ακόμα καθοριστεί καθώς τα δεδομένα από τις κατευθυντήριες οδηγίες για τη χρήση και τη δοσολογία της εισπνεόμενης κολιστίνης είναι αντικρουόμενα (109, 113, 134-136). Από τις κατευθυντήριες οδηγίες της IDSA (Infectious Disease Society of America), συστήνεται η χορήγηση εισπνεόμενης κολιστίνης σε VAP από παθογόνα με

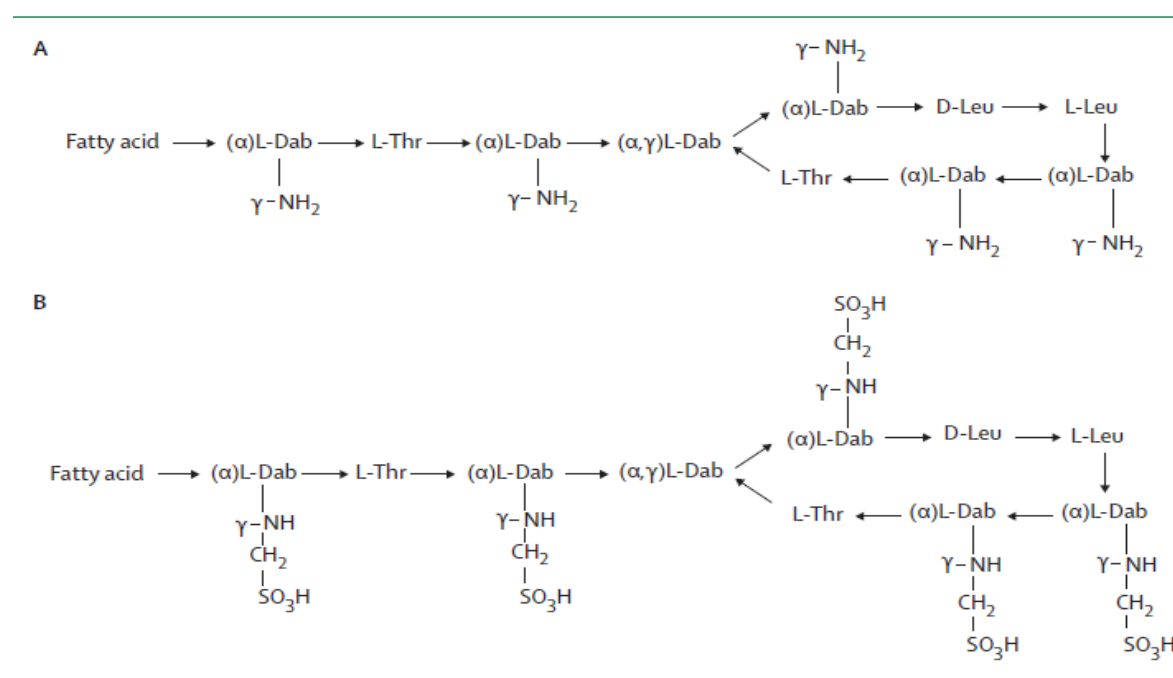
αντοχή στις καρβαπενέμες σε συνδυασμό με ενδοφλεβια χορήγηση, χωρίς να προσδιορίζεται η δοσολογία (137). Από ένα έγγραφο θέσης (position paper) της ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) δεν συστήνεται η χορήγηση εισπνεόμενης λόγω χαμηλής ποιότητας κλινικών μελετών, ωστόσο ίσως να αποτελεί μια εναλλακτική λύση για λοιμώξεις από πολυανθεκτικά (113), ενώ σε ένα πρόσφατο International Consensus on Polymyxins συστήνεται η χορήγηση εισπνεόμενης κολιστίνης μαζί με ενδοφλέβια (weak recommendation, low quality evidence), χωρίς πάλι ωστόσο να αναφέρεται το βέλτιστο δοσολογικό σχήμα (82).

Άλλα αντιβιοτικά που έχουν μελετηθεί για εισπνεόμενη χορήγηση

Η **φωσφομυκίνη** έχει χορηγηθεί σε συνδυασμό με μια εισπνεόμενη αμινογλυκοσίδη σε ασθενείς με VAP ή τραχειοβρογχίτιδα από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά παθογόνα και σε συνδυασμό με ενδοφλέβια χορηγούμενα αντιβιοτικά, καθώς φαίνεται να επιτυγχάνεται ταχύτερη αποστείρωση των εκκρίσεων και ταυτόχρονα φαίνεται να μειώνονται τα ποσοστά αντοχής των παθογόνων, δεν έχει φανεί όμως υπεροχή ως προς την αποτελεσματικότητά της στην έκβαση θεραπείας των ασθενών που την έλαβαν (109, 138-140). Αντικρουόμενα είναι και τα αποτελέσματα για τη χορήγηση εισπνεόμενης **κεφταζιδίμης**. Σε δυο μελέτες χορηγήθηκε εισπνεόμενη κεφταζιδίμη για την πρόληψη της VAP σε ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό, υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη VAP, με τη μια να καταλήγει σε στατιστικά σημαντική μείωση της συχνότητας VAP στους ασθενείς που την έλαβαν (141), και τη δεύτερη να μην βρίσκει στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίπτωση της νόσου (142). Επίσης η εισπνεόμενη **αμπικιλίνη/σουλμπακτάμη** σε συνδυασμό με ενδοφλέβια έχει μελετηθεί σε ασθενείς με *Acinetobacter baumannii* στις βρογχικές εκκρίσεις τους, επιτυγχάνοντας σε σύντομο χρονικό διάστημα μείωση του μικροβιακού φορτίου, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με ενδοφλέβια αμπικιλίνη/σουλμπακτάμη (143). Έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί η **αζτρεονάμη** και οι **κινολόνες** (σιπροφλοξασίνη) (144). Μειονέκτημα των β-λακταμικών αντιβιοτικών αποτελεί το γεγονός ότι καθαίρονται γρήγορα από τους αεραγωγούς οπότε και πρέπει να χορηγούνται συχνά (144).

ΑΝΑΛΥΟΝΤΑΣ ΤΗΝ ΚΟΛΙΣΤΙΝΗ

Η κολιστίνη (πολυμυξίνη Ε), αντιβιοτικό της ομάδας των πολυμυξινών, είναι ένα κατιονικό κυκλικό πολυπεπτίδιο (δεκαπεπτίδιο), με την κολιστίνη Α (πολυμυξίνη Ε1) και την κολιστίνη Β (πολυμυξίνη Ε2) να αποτελούν τις κυριότερες μορφές του φαρμάκου, με μόνη τους διαφορά ένα λιπαρό οξύ, στη μεν κολιστίνη Α το 6-μεθλοοκτανοϊκό οξύ, ενώ στην κολιστίνη Β το 6-μεθυλεπτανοϊκό οξύ (145). Στο εμπόριο είναι διαθέσιμη η θειική κολιστίνη για τοπική χρήση, καθώς είναι πολύ τοξική και δεν χορηγείται ενδοφλεβίως, και η μεθανοσουλφονική κολιστίνη (CMS) για παρεντερική χορήγηση, καθώς και ενδοραχιαία, ενδοκοιλιακή και εισπνεόμενη χορήγηση. Στην εικόνα 1 φαίνεται η χημική δομή τους (145).



Εικόνα 1. Α. Χημική δομή κολιστίνης, Β. Χημική δομή μεθανοσουλφονικής κολιστίνης (CMS)

Η CMS αποτελεί ανενεργό προφάρμακο, το οποίο *in vivo* και *in vitro* υδρολύεται σε σουλφομεθυλικά παράγωγα (αδρανή μόρια) και στην κολιστίνη (δραστικό φάρμακο) που ασκεί την αντιμικροβιακή δράση (146).

Τα παρεντερικά σκευάσματα που χρησιμοποιούνται είναι προτυποποιημένα, και συγκεκριμένα στην Ευρώπη και στην Αφρική οι δόσεις εκφράζονται ως διεθνείς μονάδες (international units-IU) του 1 και 2 εκατομμυρίων μονάδων (MIU), ενώ στην Αμερική, την Ασία και την Αυστραλία ως mg colistin base activity (CBA) σε δοσολογία 150mg (147,148). Στον πίνακα 1 αναφέρονται οι μονάδες μετατροπής.

Colistimethate sodium (IU)	Colistimethate sodium (mg)	Colistin-base activity (CBA) (mg) ¹
12 500	1	0.4
150 000	12	5
1 000 000	80	34
4 500 000	360	150
9 000 000	720	300

Πίνακας 1. Μονάδες μετατροπής σκευασμάτων κολιστίνης

Μηχανισμός δράσης

Η κολιστίνη, ως κατιονικό πολυπεπτίδιο, δρα στην κυτταρική μεμβράνη των βακτηρίων, και συγκεκριμένα συνδέεται με το λιπίδιο A του λιποπολυσακχαριδίου (LPS) της εξωτερικής μεμβράνης των Gram-αρνητικών βακτηρίων, το οποίο είναι αρνητικά φορτισμένο, εκτοπίζοντας ιόντα μαγνησίου και ασβεστίου (149). Καθώς το μόριο της κολιστίνης έχει υδρόφιλες και λιπόφιλες πλευρικές ομάδες, η αλληλεπίδρασή τους με την εξωτερική μεμβράνη των βακτηρίων οδηγεί στη δημιουργία ρωγμών, στην αύξηση της διαπερατότητάς της, στη διαφυγή κυτταρικού περιεχομένου και τελικά στο θάνατο του βακτηριακού κυττάρου (149). Άλλοι μηχανισμοί δράσης των πολυμυξινών περιλαμβάνουν την αναστολή της δραστηριότητας της NADH-κινόνης οξειδοοξειδοκτάσης της εσωτερικής μεμβράνης των Gram-αρνητικών βακτηρίων (150) καθώς και την αντιενδοτοξινική δράση μέσω της σύνδεσής τους με το LPS, το οποίο οδηγεί στην παραγωγή του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF),

κυτταροκίνη η οποία ενεργοποιεί το ανοσιακό σύστημα κατά τη φλεγμονή, αλλά σε πολύ υψηλές συγκεντρώσεις οδηγεί σε shock (endotoxic shock) και πιθανά στο θάνατο (151). Η παρατήρηση αυτή έχει οδηγήσει στην κατασκευή φίλτρων (συσκευές αιμοδιαδιήθησης) με ίνες εμποτισμένες σε πολυμυξίνη Β, οι οποίες μπορούν να προσροφήσουν το λιποπολυσακχαρίδιο του αίματος με σκοπό να βοηθήσουν ασθενείς με σηπτική καταπληξία (152).

Προσδιορισμός ευαισθησίας

Οι ελάχιστες ανασταλτικές πυκνότητες – MIC (Minimum Inhibitory Concentration) στην κολιστίνη προσδιορίζονταν μέχρι πρόσφατα με τη μέθοδο αραίωσης στο άγαρ, με τη μέθοδο αραίωσης στο ζωμό, με ταινίες E-test καθώς και με τη μέθοδο διάχυσης δίσκων, με την τελευταία να απαιτεί επιβεβαίωση με μια επιπλέον μέθοδο αραίωσης λόγω συχνών ψευδών θετικών αποτελεσμάτων, ενώ με τη μέθοδο των E-test βρέθηκε πως το 50% των αποτελεσμάτων ήταν λανθασμένα όταν συγκρίθηκαν με τη μέθοδο BMD (153-155). Τα τελευταία όμως χρόνια αποδείχθηκε πως η μόνη αξιόπιστη μέθοδος αναφοράς για το προσδιορισμό της MIC της κολιστίνης είναι η μέθοδος μικροαραιώσεων σε ζωμό (broth microdilution - BMD) (156, 157). Υπάρχουν έτοιμα kit στην αγορά και θεωρείται επιβεβλημένη η εφαρμογή τους. Στον Πίνακα 2 καταγράφονται τα τρέχοντα όρια ευαισθησίας όπως ορίζονται από τους φορείς CLSI και EUCAST.

Organism	MIC		
	Susceptible	Intermediate	Resistant
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤2	--	≥4
<i>P. aeruginosa</i>	≤2	--	≥4
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤2	--	≥4
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤2		>2
<i>P. aeruginosa</i>	≤2		>2
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤2		>2

Πίνακας 2. Όρια ευαισθησίας στην κολιστίνη

Φαρμακοδυναμική

Η κολιστίνη ασκεί ταχεία βακτηριοκτόνο δράση έναντι των *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* και *Klebsiella pneumoniae*, όμως έχει παρατηρηθεί εκ νέου ανάπτυξή τους κοντά στις 24 ώρες (156-160). Η παρατήρηση αυτή έχει αποδοθεί στο φαινόμενο της ετεροαντοχής (heteroresistance), δηλαδή στην ύπαρξη στον αρχικό βακτηριακό πληθυσμό ενός μικρότερου, ο οποίος εμφανίζει αντοχή στο αντιβιοτικό και η οποία δεν ανιχνεύθηκε κατά τις μικροβιολογικές μεθόδους ελέγχου ευαισθησίας (161). Το φαινόμενο της ετεροαντοχής έχει μελετηθεί με μεθόδους ανάλυσης του προφίλ του βακτηριακού πληθυσμού (population analysis profile) (161). Εκτός της ετεροαντοχής, μια άλλη ερμηνεία στο φαινόμενο αυτό αποτελεί η «προσαρμοστική αντοχή» (adaptive resistance), η οποία αποτελεί προστατευτικό μηχανισμό του ίδιου του κυττάρου απέναντι στα αντιβιοτικά και χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση αντοχής κατά την έκθεση στο αντιβιοτικό και την επανεμφάνιση ευαισθησίας μετά την απομάκρυνση του αντιβιοτικού παράγοντα (162).

Η κολιστίνη έχει δόσοεξαρτώμενη αντιμικροβιακή δράση και ο δείκτης που φαίνεται να συσχετίζεται καλύτερα με την αποτελεσματικότητα της χορήγησής της είναι ο λόγος της επιφάνειας εντός της καμπύλης συγκέντρωσης του μη συνδεδεμένου με τις πρωτεΐνες φαρμάκου προς την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (fAUC/MIC) (163). Η δραστηριότητά της επηρεάζεται από την επίδραση του βακτηριακού φορτίου (inoculum effect) και είναι μικρότερη όταν ο αριθμός των βακτηρίων είναι μεγαλύτερος (164), ενώ η μετα-αντιβιοτική της δράση (post-antibiotic effect) - δηλαδή η συνεχιζόμενη αντιμικροβιακή δράση μετά την απομάκρυνση του φαρμάκου - εξαρτάται από το είδος του βακτηρίου (165).

Συνέργειες

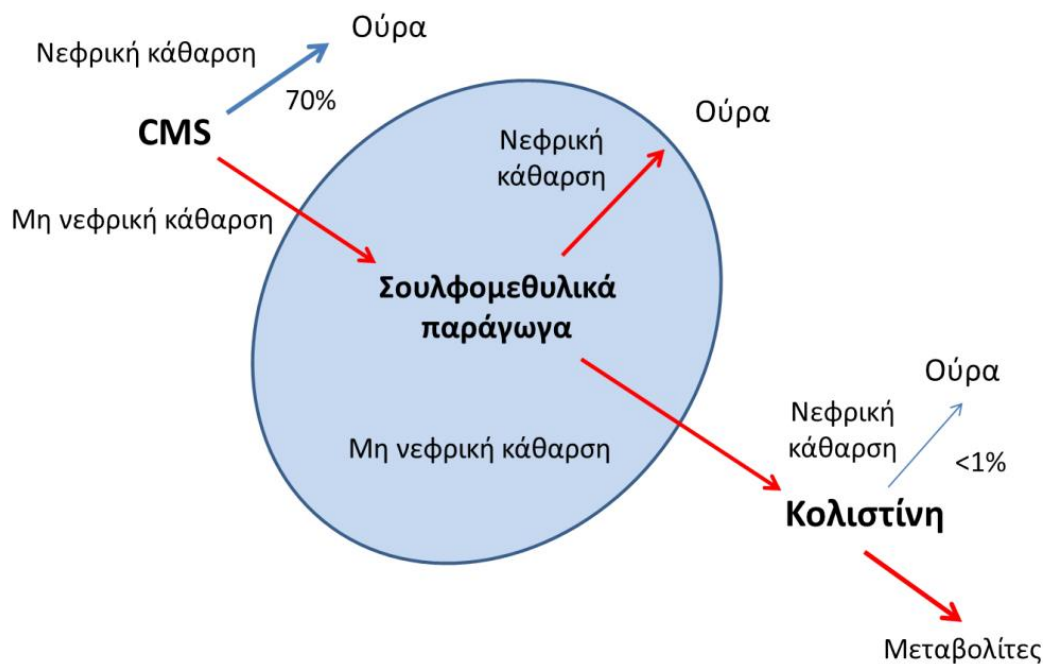
Καθώς το φαινόμενο της αντοχής συναντάται και στην περίπτωση της κολιστίνης, έχουν μελετηθεί συνδυασμοί με άλλα αντιβιοτικά ως προς τη συνεργική τους δράση. Οι μέθοδοι που έχουν χρησιμοποιηθεί για να μελετήσουν την αποτελεσματικότητα της συνέργειας δυο αντιβιοτικών είναι τα E-test και η μέθοδος checkerboard, ενώ όταν απαιτείται αναλυτικότερη μελέτη των δεδομένων χρησιμοποιούνται οι καμπύλες θανάτωσης (161). Η

κολιστίνη εμφανίζει in vitro συνέργεια με την ιμιπενέμη, τη δοριπενέμη, τη βανκομυκίνη, τη ριφαμπικίνη, την τριμεθοπρίμη και την τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη έναντι του *Acinetobacter baumannii* (166-170). Έναντι της *Klebsiella pneumoniae* η κολιστίνη παρουσιάζει in vitro συνέργεια με την αζιτρονάμη, τη φωσφομυκίνη, τη μεροπενέμη, τη ριφαμπικίνη, την τριμεθοπρίμη, την τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη και τη βανκομυκίνη (170, 171). Για την *Pseudomonas aeruginosa*, συνέργεια έχει δείξει η χορήγηση κολιστίνης με τριμεθοπρίμη, τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη και βανκομυκίνη (171). Οι in vivo μελέτες συνέργειας της κολιστίνης με άλλα αντιβιοτικά είναι λίγες (172-175).

Φαρμακοκινητική

Η κολιστίνη όπως περιγράφεται παραπάνω, χορηγείται ως αδρανές προφάρμακο (CMS-σουλφομεθυλική κολιστίνη) το οποίο υδρολύεται σε σουλφομεθυλικά παράγωγα (32 διαφορετικά πιθανά παράγωγα) και στη δραστική κολιστίνη. Για τον προσδιορισμό των επιπέδων των ουσιών αυτών χρησιμοποιείται τα τελευταία χρόνια η τροποποιημένη μέθοδος υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης - high performance liquid chromatography (HPLC) , με την οποία μπορεί να διαχωρίζεται με μεγαλύτερη ακρίβεια η δραστική κολιστίνη από το αδρανές προφάρμακο (176).

Στην Εικόνα 2 περιγράφεται σχηματικά η πορεία της CMS στον οργανισμό. Ένα υψηλό ποσοστό της CMS (περίπου 70%) αποβάλλεται από τους νεφρούς και ένα ποσοστό 7-20% μετατρέπεται σε κολιστίνη (δραστικό φάρμακο) (177). Η τελευταία επαναρροφάται από τα νεφρικά σωληνάκια και αποβάλλεται πιθανά από μη νεφρικές οδούς, ενώ ο χρόνος ημίσειας ζωής της ($t_{1/2}$) έχει υπολογιστεί στις 3 ώρες σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (161,178). Παρόλο που η κολιστίνη επαναρροφάται από τους νεφρούς, υψηλές συγκεντρώσεις της ανιχνεύονται στα ούρα μέσω της υδρόλυσης της CMS σε κολιστίνη στο ουροποιητικό σύστημα μετά την αποβολή της CMS από τα νεφρικά σωληνάκια (161).



Εικόνα 2. Φαρμακοκινητική της κολιστίνης

Λόγω του υψηλού μοριακού βάρους και του ηλεκτρικού φορτίου τους, τόσο η CMS όσο και η κολιστίνη, συγκεντρώνονται κυρίως στον εξωκυττάριο χώρο, σύμφωνα με μελέτες σε υγιείς εθελοντές (179). Η κολιστίνη στο πλάσμα συνδέεται με την πρωτεΐνη α -1-acid glycoprotein (AGP), ενώ η σύνδεσή της με άλλες πρωτεΐνες δεν έχει διευκρινιστεί (161). Σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, το ποσοστό της συνδεδεμένης με συστατικά του πλάσματος κολιστίνης, ήταν 59-74%, με το ποσοστό της κολιστίνης A να εξαρτάται από τη συγκέντρωση ενώ της κολιστίνης B να είναι σταθερό (180). Επιπλέον, τα επίπεδα της AGP επηρεάζονται ανάλογα με τη νόσο, και συγκεκριμένα είναι αυξημένα σε βακτηριακές, με αποτέλεσμα το ποσοστό της κολιστίνης που συνδέεται με αυτήν να αναμένεται να είναι μεγαλύτερο σε ασθενείς με βακτηριακή λοίμωξη από ότι σε υγιείς εθελοντές (161). Αυτό έχει μελετηθεί έως τώρα μόνο σε μελέτες με ποντίκια (181).

Φαρμακοκινητική της ενδοφλέβιας κολιστίνης

Από μελέτες φαρμακοκινητικής σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς φαίνεται πως οι μέγιστες συγκεντρώσεις της επιτυγχάνονται στο τέλος της ενδοφλέβιας έγχυσης, με τον χρόνο ημιζωής της CMS να κυμαίνεται από 1.9-4.5 ώρες (182-185), και με τις συγκεντρώσεις να

επηρεάζονται από την κάθαρση κρεατινίνης και το βάρος σώματος (183, 185). Καθώς αποδείχθηκε επίσης, πως απαιτείται πάνω από 48 ώρες για την επίτευξη θεραπευτικών επιπέδων κολιστίνης (steady state) στον ορό, προτάθηκε η χορήγηση δόσης φόρτισης, ώστε να επιτυγχάνονται θεραπευτικές δόσεις της κολιστίνης άμεσα μετά τη χορήγηση της CMS, και η αύξηση των μεσοδιαστημάτων χορήγησης του φαρμάκου σε 12 αντί των 8 ωρών (185). Ακολούθησαν δυο μελέτες με χορήγηση δόσης φόρτισης σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, στη μια με 6 MIU σε 10 βαρέως πάσχοντες ασθενείς, η οποία οδήγησε σε γραμμική αύξηση των επιπέδων κολιστίνης και η μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) κολιστίνης μετά την πρώτη δόση ήταν 1,34mg/L (180), και η δεύτερη περιελάμβανε 19 ασθενείς (11 άντρες και 8 γυναίκες) με μέση τιμή κάθαρσης κρεατινίνης 92.1 ± 54.8 ml/min, στους οποίους χορηγήθηκε δόση φόρτισης με 9 MIU CMS και 24 ώρες μετά δόση 4.5 MIU CMS ανά 12 ώρες. Σε ασθενείς με CrCL < 50 ml/min η δοσολογία τροποποιήθηκε σε 3 MIU κάθε 12 ώρες, ενώ σε CrCL < 30 ml/min σε 2 MIU κάθε 12 ώρες (87). Στη μελέτη αυτή παρατηρήθηκε επίτευξη επιπέδων κολιστίνης > 2mg/L εντός 4 ωρών από τη δόση φόρτισης, οι συγκεντρώσεις κολιστίνης σε σταθερή κατάσταση ήταν 2.5mg/L, ενώ είναι σημαντικό να τονιστεί η ευρεία διακύμανση των επιπέδων κολιστίνης: 0.95 – 5.1 mg/dL για τους ασθενείς που έλαβαν δόση φόρτισης και 0.68 – 8.72 mg/dL σε σταθερή κατάσταση.

Η δόση φόρτισης των 9 MIU προτείνεται πλέον ανεξαρτήτως νεφρικής λειτουργίας, ενώ η δόση συντήρησης προσαρμόζεται με βάση την κάθαρση κρεατινίνης. Σύμφωνα με το European Medicines Agency (EMA) προτείνεται η χορήγηση δόσης 9 MIU σε ασθενείς με κάθαρση πάνω από 50 mL/min το 24ωρο (ακόμα και έως 12 MIU σε περιπτώσεις με αυξημένη κάθαρση κρεατινίνης), σε κάθαρση 30 και 50 mL/min, η δόση προτείνεται στα 5.5 και 7.5 MIU ημερησίως, ενώ σε κάθαρση 10 και 30 mL/min η ημερήσια δόση πρέπει να είναι 5 MIU (186, 187). Όσο αναφορά τους ασθενείς που χρήζουν αιμοκάθαρσης οι συστάσεις για τις δόσεις συντήρησης είναι οι ακόλουθες (88):

- i. Ασθενείς υπό συνεχή φλεβοφλεβική αιμοδιαδιήθηση (CVVHDF) 6.5MIU κάθε 12 ώρες
- ii. Ασθενείς υπό φλεβοφλεβική αιμοδιαδιήθηση (CVVHDF) < 24 ώρες / ημέρα συστήνεται να λαμβάνουν επιπλέον 10% της βασικής ημερήσιας δόσης για κάθε ώρα αιμοδιαδιήθησης

- iii. Ασθενείς υπό διαλείπουσα αιμοκάθαρση 2MIU κάθε 12 ώρες τις ημέρες που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και συμπληρωματική δόση 10% της βασικής ημερήσιας δόσης για κάθε ώρα αιμοκάθαρσης την ημέρα της συνεδρίας, η οποία να χορηγείται μετά το τέλος της συνεδρίας μαζί με την επόμενη κανονική δόση.

Φαρμακοκινητική της εισπνεόμενης κολιστίνης

Το ιδιαίτερο ενδιαφέρον που παρουσιάζει η χρησιμοποίηση της εισπνεόμενης μορφής του φαρμάκου σε ασθενείς με VAP και νοσοκομειακή πνευμονία από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά αποτελεί η επίτευξη υψηλών συγκεντρώσεων στην περιοχή της λοίμωξης, δηλαδή στις πνευμονικές κυψελίδες, και μάλιστα σε τιμές που υπερβαίνουν την MIC των απομονωθέντων μικροβίων, η απευθείας δράση στο πνευμονικό παρέγχυμα (χωρίς να διέρχεται από τις μεμβράνες του πνεύμονα), η ταχεία έναρξη δράσης, και ταυτόχρονα η ελαχιστοποίηση της συστηματικής έκθεσης και της ενδεχόμενης τοξικότητας (109).

Από φαρμακοκινητικές μελέτες έχει αποδειχτεί ότι η ενδοφλέβια χορήγηση κολιστίνης επιτυγχάνει μηδαμινές συγκεντρώσεις στο υγρό που επαλείφει τις κυψελίδες (ELF) με αποτέλεσμα, όπως ήδη αναφέρθηκε, να έχουν αναζητηθεί εναλλακτικές οδοί χορήγησης για την αντιμετώπιση της VAP και της νοσοκομειακής πνευμονίας (85).

Στη πρώτη φαρμακοκινητική μελέτη χορήγησης εισπνεόμενης κολιστίνης από τους Athanassa et al (134) σε VAP και τραχειοβρογχίτιδα (VAT) από πολυανθεκτικά Gram αρνητικά παθογόνα, ως μονοθεραπεία σε δόση 1 MIU κάθε 8 ώρες, διαπιστώθηκε ότι αν και τα επίπεδα του φαρμάκου ήταν υψηλότερα από την MIC των απομονωθέντων παθογόνων την 1^η και την 4^η ώρα, την 8^η ώρα οι συγκεντρώσεις ήταν πλέον υποθεραπευτικές, εύρημα που καταστούσε το δοσολογικό σχήμα 1 MIU x 3 ως μη επαρκές. Σε μια δεύτερη φαρμακοκινητική μελέτη από τη Γαλλία χορηγήθηκε η δοσολογία εισπνεόμενης κολιστίνης 0.5 MIU κάθε 8 ώρες ως μονοθεραπεία και διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα κολιστίνης στο BAL και στο ELF ήταν σχετικά χαμηλά και συνεχώς κάτω από 6mg/L, συγκεντρώσεις μη ικανοποιητικές για τη θεραπεία των πολυανθεκτικών παθογόνων (136). Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση 2MIU CMS κάθε 8 ώρες σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς τα επίπεδα κολιστίνης στο BAL βρίσκονταν κάτω από το όριο ανίχνευσης (limit of quantification = 0.1 mg/L) (85). Σε άλλη μελέτη ενδοφλέβιας χορήγησης οι συγκεντρώσεις της κολιστίνης στο ELF

βρίσκονταν μεταξύ 0.1 and 29 mg/L (135), ενώ στη μελέτη των Yara et al. οι αναφερόμενες συγκεντρώσεις στα πτύελα ήταν κάτω από 1 mg/L μετά από χορήγηση CMS 5 MIU (188).

Μετά από εισπνεόμενη χορήγηση CMS σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς οι συγκεντρώσεις της κολιστίνης στο ELF βρίσκονταν σε πολύ υψηλότερα επίπεδα από αυτά του πλάσματος, με μεγάλη όμως διακύμανση ανάλογα με τη δόση χορήγησης, το χρόνο μέτρησής τους αλλά και την εκάστοτε μελέτη (134, 135).

Σε μια πρόσφατη μελέτη οι συγκεντρώσεις της κολιστίνης μετρήθηκαν σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με πνευμονία και οι οποίοι έλαβαν CMS σε δυο διαφορετικά δοσολογικά σχήματα, 15 ασθενείς έλαβαν 3 MIU/8 h και 12 ασθενείς 5 MIU/8 h (189). Οι συγκεντρώσεις της κολιστίνης δεν ήταν ανιχνεύσιμες (<0.1 mg/L) σε 8 ασθενείς (53.3%) της ομάδας των 3 MIU/8h και σε 7 ασθενείς (58.3%) στην ομάδα των 5 MIU/8 h. Οι μέσες συγκεντρώσεις της κολιστίνης στο πλάσμα πριν την εισπνοή και στις 1, 4 και 8 h ήταν 0.17 (0.12–0.33), 0.20 (0.11–0.24), 0.17 (0.12–0.23) and 0.17 (0.11–0.32) mg/L, αντίστοιχα, στην ομάδα των 3 MIU/8 h και 0.20 (0.11–0.35), 0.24 (0.12–0.44), 0.24 (0.10–0.49) και 0.23 (0.11–0.44) mg/L, αντίστοιχα, στην ομάδα των 5 MIU/8 h. Νεφρική βλάβη κατά τη διάρκεια της θεραπείας παρατηρήθηκε σε τρεις ασθενείς από κάθε ομάδα αλλά δεν σχετιζόταν με τη χορήγηση της εισπνεόμενης κολιστίνης. Το φάρμακο ήταν καλώς ανεκτό ενώ δεν παρατηρήθηκε βρογχόσπασμος ή νευροτοξικότητα. Στη μελέτη αυτή όμως, δεν προσδιορίστηκαν οι συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται στο ELF έπειτα από εισπνεόμενη χορήγηση υψηλής δόσης CMS. Η παρούσα μελέτη έρχεται να καταδείξει την φαρμακοκινητική ανάλυση της εισπνεόμενης κολιστίνης σε υψηλότερες δόσεις από ότι έως τώρα έχει μελετηθεί, τόσο στο πλάσμα, όσο και στις κυψελίδες.

Φαρμακοκινητική της ενδοραχιαίας-ενδοκοιλιακής χορήγησης κολιστίνης

Όταν μελετήθηκε η φαρμακοκινητική της ενδοφλεβίως χορηγούμενης κολιστίνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) σε 5 ασθενείς ηλικίας: 36 – 68 χρονών σε δόση 2 MIU κάθε 12h ή 3 MIU κάθε 8h, βρέθηκε πως το ποσοστό διείσδυσης ήταν στο 5%, δηλαδή πολύ χαμηλό, και μάλιστα υποδηλώνει ανεπαρκείς βακτηριοκτόνες συγκεντρώσεις του αντιβιοτικού στο ENY (190). Σε μελέτη φαρμακοκινητικής της κολιστίνης όταν αυτή χορηγήθηκε ενδοκοιλιακά σε δόση 30.000 IU – 125.000 IU σε 9 ασθενείς 18-73 χρονών, οι οποίοι είχαν λοίμωξη ΚΝΣ από Gram αρνητικά παθογόνα, υπολογίστηκε πως οι συγκεντρώσεις κολιστίνης σε σταθερή

κατάσταση ήταν 3 - 12.2 mg/L (πάνω από την MIC του υπεύθυνου παθογόνου), ενώ παρατηρήθηκε μικροβιολογική εκρίζωση σε 8/9 ασθενείς (191). Σε βιβλιογραφική ανασκόπηση 81 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ενδοκοιλιακή ή ενδοραχιαία κολιστίνη σε μια μέση δόση 125.000 IU (εύρος 20.000-500.000 IU) για μέσο χρονικό διάστημα 18.5 ημερών, το ποσοστό επιτυχούς έκβασης ήταν 89% και ο μέσος χρόνος αποστείρωσης του ENY ήταν 4 ημέρες (192). Με βάση πλέον τις κατευθυντήριες οδηγίες IDSA και της EMA προτείνεται η δόση των 125 000 IU για ενδοκοιλιακή/ενδοραχιαία έγχυση (193). Η ενδοκοιλιακή δόση κολιστίνης χορηγείται με 3 - 4 mL N/S, μέσω ενός εξωτερικού καθετήρα παροχέτευσης ENY, ο οποίος πρέπει να παραμένει κλειστός για 1 ώρα, αφού πρώτα αφαιρεθεί ισάριθμη ποσότητα ENY. Μετά τη χορήγηση CMS, η παροχέτευση ξεπλένεται με 2 ml N/S διαλύματος για να ελαχιστοποιηθεί η δόση που παραμένει στον καθετήρα (192).

Ανεπιθύμητες ενέργειες κολιστίνης-Τοξικότητα

Δύο βασικές ανεπιθύμητες ενέργειες της κολιστίνης αποτελούν η νεφροτοξικότητα και η νευροτοξικότητα. Η πρόκληση νεφρικής βλάβης πιθανά σχετίζεται με την επαναρρόφηση της δραστικής κολιστίνης από τα σωληναριακά κύτταρα που προκαλεί διαταραχές στη μορφολογία των μιτοχονδρίων, αλλαγή στο δυναμικό της μεμβράνης και απόπτωση των σωληναριακών κυττάρων (148). Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, η επίπτωση της νεφροτοξικότητας είναι λιγότερο συχνή και σοβαρή από αυτή που έχει περιγραφεί σε μελέτες έως το 1983, και συγκεκριμένα τα ποσοστά είναι 50% στις παλιές έναντι 15-25% στις νεότερες, αν και ο ορισμός της νεφροτοξικότητας δεν ήταν ίδιος στις διάφορες μελέτες (195). Σε ασθενείς όμως με σοβαρή σήψη ή σηπτικό shock, η επίπτωση της οξείας νεφρικής βλάβης ήταν 44% μετά από χορήγηση κολιστίνης (89). Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση νεφροτοξικότητας περιλαμβάνουν την προϋπάρχουσα νεφρική βλάβη, την ηλικία του ασθενή, τη βαρύτητα της νόσου, τους συγχορηγούμενους νεφροτοξικούς παράγοντες, τη διάρκεια της θεραπείας και τη χορηγούμενη δόση (89, 195). Η νεφροτοξικότητα από την κολιστίνη φαίνεται να εμφανίζεται μέσα στις πρώτες 5 ημέρες χορήγησης της θεραπείας και είναι αναστρέψιμη με τη διακοπή της θεραπείας (196, 197). Συνήθως η νεφρική βλάβη εκδηλώνεται ως μείωση στην κάθαρση κρεατινίνης, αλλά επίσης έχει παρατηρηθεί αιματουρία, πρωτεϊνουρία, κυλινδρουρία ή ολιγουρία (194). Η συγχορήγηση ασκορβικού

οξέως σε καθημερινή δόση των 2-4gr σε ασθενείς με σοβαρή σήψη, έδειξε μείωση του κινδύνου εμφάνισης οξείας νεφρικής βλάβης κατά 4 φορές σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι δεν έλαβαν ασκορβικό οξύ (89). Αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί από την προφυλακτική δράση του τόσο απέναντι στην κολιστίνη όσο και στη σήψη (89). Όμως σε μια άλλη μελέτη φάνηκε πως το ασκορβικό οξύ δεν προσφέρει νεφροπροστασία (198), έτσι δεν συστήνεται και η προφυλακτική χορήγησή του.

Η επίπτωση της νευροτοξικότητας είναι χαμηλότερη από αυτή της νεφροτοξικότητας, με συχνότερα εμφανιζόμενες τις παραισθησίες (αιμωδίες), οι οποίες αναφέρονται σε ποσοστό 27% και 7.3% σε ασθενείς που έλαβαν ενδοφλέβια και ενδομυϊκά CMS αντίστοιχα (161, 194). Η συχνότητα αυτή πιθανά είναι ακόμα μικρότερη και οι περιπτώσεις σποραδικές (199). Άλλες εκδηλώσεις νευροτοξικότητας περιλαμβάνουν σύγχυση, ίλιγγο, αταξία, σπασμούς, ενώ τη σοβαρότερη αποτελεί ο νευρομυϊκός αποκλεισμός που οδηγεί σε μυϊκή παράλυση και άπνοια (194, 200). Όπως και η νεφροτοξικότητα, είναι δοσοεξαρτώμενη αλλά και αναστρέψιμη με τη διακοπή του φαρμάκου (194). Η κολιστίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με μυασθένεια λόγω της πιθανής αναστολής στη νευρομυϊκή σύναψη που μπορεί να οδηγήσει σε άπνοια (201).

Η εισπνεόμενη κολιστίνη είναι γενικά καλώς ανεκτή με ελάχιστες αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών όπως βήχας, βρογχόσπασμος και αίσθημα θωρακαλγίας, ενώ η χορήγηση νεφελοποίησης με β-αγωνιστή προ της έναρξης θεραπείας φαίνεται πως μπορεί να μειώσει την επίπτωση βρογχόσπασμου (202, 203). Έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία μια περίπτωση πνευμονίτιδας από υπερευαισθησία μετά από χορήγηση εισπνεόμενης κολιστίνης (204).

Αναφορικά με τη χορήγηση ενδοκοιλιακής-ενδοραχιαίας κολιστίνης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούν τη χημική μηνιγγίτιδα/κοιλίτιδα, δηλαδή σύνδρομο που προσομοιάζει με τη βακτηριακή μηνιγγίτιδα (κλινικά και εργαστηριακά) με την διαφορά της στείρας καλλιέργειας ENY, τους σπασμούς και το σύνδρομο ιππουρίδας (μετά από ενδοραχιαία έγχυση) (192, 205). Η διακοπή χορήγησης παροδικά για 2 ημέρες και συνέχιση ανά 48 ώρες συστήνεται για αποφυγή μηνιγγικού ερεθισμού (192).

Μελέτες κλινικής αποτελεσματικότητας εισπνεόμενης κολιστίνης και πρόληψη αντοχής

Σε μια προοπτική μελέτη παρατήρησης, οι Lu et al. (130) μελέτησαν την αποτελεσματικότητα εισπνεόμενης κολιστίνης σε δοσολογία 5 MIU κάθε 8 ώρες ως μονοθεραπεία (n = 28) ή σε συνδυασμό με ενδοφλέβια (IV) αμινογλυκοσίδης για τρεις ημέρες (n = 15) σε ένα σύνολο 43 ασθενείς με VAP από MDR *P. aeruginosa* και *A. baumannii*. Η ομάδα σύγκρισης αποτελούνταν από 122 ασθενείς με VAP που προκαλείται από *P. aeruginosa* και *A. baumannii* ευαίσθητα σε β-λακτάμες, αμινογλυκοσίδες ή κινολόνες τα οποία χορηγήθηκαν IV για 14 ημέρες. Η κλινική έκβαση ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες (66% έναντι 67%), ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη νεφροτοξικότητα (8% έναντι 12%) .

Η υψηλή δοσολογία εισπνεόμενης κολιστίνης στην κλινική πράξη χρησιμοποιήθηκε επίσης σε πολύ πρόσφατη προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη που περιλάμβανε 149 ασθενείς με VAP από MDR *A. baumannii*, *P. aeruginosa* ή *K. pneumoniae* (130). Η πρώτη ομάδα (73/149) έλαβε εισπνεόμενη κολιστίνη ως μονοθεραπεία (4 MIU κάθε 8 ώρες) και η δεύτερη ομάδα (76/149) έλαβαν IV κολιστίνη (δόση φόρτισης 9 MIU ακολουθούμενη από δόση 4,5 MIU κάθε 12 ώρες). Τα ποσοστά κλινικής θεραπείας ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων (67,1% έναντι 72%, αντίστοιχα, $p = 0,59$), αλλά τα ποσοστά νεφροτοξικότητας ήταν σημαντικά χαμηλότερα στην ομάδα της εισπνεόμενης κολιστίνης (17,8% των ασθενών ανέπτυξαν οξεία νεφρική ανεπάρκεια στην ομάδα της εισπνεόμενης κολιστίνης, έναντι 39,4% των ασθενών στο IV σχήμα ($p = 0,004$)] (133).

Μια σημαντική διαπίστωση της παρούσας μελέτης ήταν οι ιδιαίτερα αυξημένες συγκεντρώσεις κολιστίνης στο ELF σε σχέση με τον ορό και τα όρια ευαισθησίας. Η πρόληψη αντοχής θεωρείται ένα βασικό πλεονέκτημα λόγω του ότι οι συγκεντρώσεις της κολιστίνης στο ELF υπερβαίνουν κατά 100 φορές την MIC όπως και την MPC (Mutation-Prevention Concentration). Σε μια διπλή τυφλή μελέτη σε ασθενείς της ΜΕΘ με τραχειοβραγχίτιδα, διαπιστώθηκε πρόληψη της ανάπτυξης αντοχής με τη χορήγηση εισπνεόμενης κολιστίνης (206), ενώ σε μια δεύτερη μελέτη που συγκρίθηκε η χορήγηση ενδοφλέβιου αντιβιοτικού έναντι εισπνεόμενης κολιστίνης ως μονοθεραπεία, 75% των περιπτώσεων υποτροπής στην ομάδα της ενδοφλέβιας αγωγής ήταν πολυανθεκτικά στελέχη, έναντι 25% στην ομάδα που

έλαβε εισπνεόμενη κολιστίνη, καταδεικνύοντας έτσι την 'προστατευτική δράση' στην ανάπτυξη αντοχής στους ασθενείς που έλαβαν εισπνεόμενη κολιστίνη (207).

Μια μεγάλη αναδρομική μελέτη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της ενδοφλέβιας κολιστίνης έναντι ενδοφλέβιας με εισπνεόμενη για μικροβιολογικά τεκμηριωμένες VAP από πολυανθεκτικά Gram αρνητικά παθογόνα, περιελάμβανε 121 ασθενείς στην πρώτη ομάδα και 104 στη δεύτερη. Τα παθογόνα ήταν *A.baumannii* (53.8% στην πρώτη και 69.2% στη δεύτερη), *P.aeruginosa* (26.9% στην πρώτη και 23.1% στη δεύτερη) και *K.Pneumoniae* (7.7% στην πρώτη και 19.2% στη δεύτερη) και η ημερήσια δόση της ενδοφλέβιας κολιστίνης ήταν 7 ± 2.5 MIU και της εισπνεόμενης 1 MIU κάθε 8 ώρες. Φάνηκε ότι οι ασθενείς που έλαβαν συνδυασμό θεραπείας εμφάνισαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα ποσοστά κλινικής ίασης σε σχέση με αυτούς που έλαβαν μονοθεραπεία με ενδοφλέβια (69.2% έναντι 54.8%) ενώ χρειάστηκαν λιγότερες ημέρες μηχανικού αερισμού (12 έναντι 8) (127).

Σε μια άλλη πρόσφατη ανασκόπηση συγκρίθηκαν ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με ενδοφλέβια κολιστίνη με ασθενείς που έλαβαν ενδοφλέβια με εισπνεόμενη κολιστίνη για λοίμωξη αναπνευστικού από πολυανθεκτικά παθογόνα σε διάφορα δοσολογικά σχήματα (208). Στο σύνολο 13 μελέτες συμπεριλήφθηκαν και αξιολογήθηκαν ως προς την έκβαση των ασθενών. Δεν βρέθηκε διαφορά στη θνητότητα των ασθενών μεταξύ των δυο ομάδων (13 μελέτες, 1115 ασθενείς, risk ratio 0.94, 95% confidence interval 0.81-1.08). Μόνο στην ανάλυση μελετών με χαμηλή δόση ενδοφλέβιας κολιστίνης φάνηκε σημαντική διαφορά στην υπεροχή του συνδυασμού ενδοφλέβιας με εισπνεόμενη έναντι της μονοθεραπείας με ενδοφλέβια κολιστίνη (0.65, 95% CI 0.45-0.94).

Τέλος, έχει ήδη σχολιαστεί ανωτέρω πως μελέτες κλινικής αποτελεσματικότητας χορήγησης εισπνεόμενης κολιστίνης αποδεικνύουν καλύτερη έκβαση της VAP στους ασθενείς που έλαβαν συνδυασμό εισπνεόμενης κολιστίνης με ενδοφλέβια, σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με ενδοφλέβια κολιστίνη (125-129).

Αντοχή στην κολιστίνη

Αντοχή στην κολιστίνη έχει περιγραφεί σε πολλά Gram αρνητικά παθογόνα όπως *A. baumannii*, *K. pneumoniae* και *P. aeruginosa* (207, 208), και η αντοχή συχνότερα σχετίζεται με αλλαγές στην περιοχή των LPS μέσω διπλών ρυθμιστικών συστημάτων (two-component regulatory systems-TCSs) (209). Τα PhoPQ και PmrAB αποτελούν δύο TCSs οι λειτουργίες των οποίων αλληλεπικαλύπτονται (211) και τα οποία περιλαμβάνουν μια κινάση 'αισθητήρα' (PhoQ and PmrB, αντίστοιχα), η οποία αντιλαμβάνεται αλλαγές του περιβάλλοντος όπως τα χαμηλά επίπεδα Mg^{2+} και Ca^{2+} , το χαμηλό pH ή την παρουσία αντιμικροβιακών πεπτιδίων (161). Επιπλέον, η έκθεση στην κολιστίνη μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγή στην έκφραση των TCSs (212, 213). Η ενεργοποίηση των κινασών που αναφέρθηκαν, οδηγεί στη φωσφορυλίωση ενός ρυθμιστή απόκρισης (PhoP και PmrA, αντίστοιχα), ο οποίος μόλις φωσφορυλιωθεί ενισχύεται η ικανότητα σύνδεσής του με υποκινητές γονιδίων, όπως το *pmrD*, του οποίου η παραγόμενη πρωτεΐνη συνδέεται και σταθεροποιεί το μόριο PmrA στη φωσφορυλιωμένη του κατάσταση. Η φωσφορυλίωση του PmrA οδηγεί στη μεταγραφή ενζύμων που απαιτούνται για την προσθήκη των 4-aminoarabinose (Lara4N) και/ή ethanolamine στο λιπίδιο A του συστήματος LPS (213-215). Οι προσθήκες αυτές συνεισφέρουν στην αντοχή στην κολιστίνη μέσω μείωσης του αρνητικού φορτίου της βακτηριακής μεμβράνης, ελαττώνοντας έτσι τη σύνδεση της θετικά φορτισμένης κολιστίνης (214, 216, 217). Πρόσφατα έχει περιγραφεί ένας άλλος μηχανισμός αντοχής μέσω πλασμιδίων, γνωστός ως γονίδιο MCR-1, σε στέλεχος *E.coli*, τόσο σε ζώα αλλά και σε ανθρώπους (218). Το MCR-1 είναι μέλος της οικογένειας των φωσφοαιθανολαμινών, ενζύμων τρανφεράσης, των οποίων η έκφραση οδηγεί στην προσθήκη τμήματος αιθανολαμίνης στο λιπίδιο A. Αυτός ο μηχανισμός αντοχής είναι ιδιαίτερα ανησυχητικός, καθώς μπορεί να διασπαρεί στα βακτήρια της εντερικής χλωρίδας ανθρώπων και ζώων (219).

Το φαινόμενο της ετεροαντοχής λόγω μεταλλάξεων στα γονίδια του χρωμοσώματος, στο οποίο συμπεριλαμβάνονται μηχανισμοί στη σύνθεση του λιπιδίου A (*lpxA*, *lpxC*, *lpxD*) ή στην προσθήκη L-ara4N, έχει επίσης περιγραφεί στα *A. baumannii* και *P. aeruginosa* (220-222), και όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο, ορίζεται ως η αντοχή ενός υποπληθυσμού βακτηρίων ενός στελέχους που έχει ταυτοποιηθεί ως ευαίσθητο με βάση την MIC του. Αυτός

ο μηχανισμός προσδίδει πολύ υψηλή αντοχή στην κολιστίνη(MIC 128 mg/L) αλλά τα στελέχη στερούνται λοιμογονικότητας (161).

Η όλο και αυξανόμενη χορήγηση κολιστίνης έχει οδηγήσει στην εμφάνιση αντοχής παγκοσμίως, η οποία αν και αγγίζει το 10%, το ποσοστό αυτό συνεχώς αυξάνει (209). Πιο αναλυτικά, η αντοχή σε στελέχη *Klebsiella pneumoniae* μπορεί να φτάνει το 41.4% (2014-2016), σε στελέχη *Acinetobacter baumannii* 42% (2010-2016) και σε στελέχη *Pseudomonas aeruginosa* 0-5% (2012-2015) (221-223). Έτσι λοιπόν, σύμφωνα με τον Ιατρικό Οδηγό από την Ελληνική Εταιρεία Χημειοθεραπείας, για τη μείωση της μικροβιακής αντοχής ή ακόμα και για την διάσωση από την ανάπτυξη αντοχής των προωθημένων και πιθανόν ακόμα δραστικών αντιβιοτικών στα Ελληνικά νοσοκομεία απαιτείται η εφαρμογή ειδικού προγράμματος Επιτήρησης της Χρήσης των Αντιβιοτικών (Antibiotic Stewardship), όπως αυτό περιγράφεται στον οδηγό, αφού έχει αποδειχθεί, από πολλές τεκμηριωμένες μελέτες, ότι μπορεί να οδηγήσει σε αναστροφή της αντοχής (226-228).

II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η πνευμονία σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα (Ventilator-associated pneumonia-VAP) συνδέεται με υψηλή θνητότητα αλλά και υψηλό κόστος του συστήματος υγείας, καθώς αποτελεί επιπλοκή στο 20% των ασθενών που βρίσκονται σε μηχανική υποστήριξη της αναπνοής στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (Μ.Ε.Θ). Την τελευταία δεκαετία υπάρχει αυξανόμενο ενδιαφέρον στη χρήση της εισπνεόμενης κολιστίνης, που χορηγείται ως προφάρμακο με τη μορφή της σουλφομεθυλικής κολιστίνης (CMS) για τη θεραπεία της VAP που οφείλεται σε πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά παθογόνα. Έχει φανεί από φαρμακοκινητικές μελέτες ότι η χορήγηση κολιστίνης ενδοφλεβίως επιτυγχάνει μηδαμινές συγκεντρώσεις στο υγρό που επαλείφει τις κυψελίδες (Epithelial Lining Fluid -ELF) με αποτέλεσμα να αναζητούνται εναλλακτικές οδοί χορήγησης για την αντιμετώπιση της VAP. Παρόλο αυτά, το βέλτιστο δοσολογικό σχήμα της εισπνεόμενης κολιστίνης δεν έχει ακόμα καθοριστεί ενώ σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες για τη δοσολογία του φαρμάκου δεν έχουν ακόμα δημοσιευθεί. Στην παρούσα μελέτη εκτιμήθηκε η φαρμακοκινητική της εισπνεόμενης κολιστίνης τόσο στον πνεύμονα, και συγκεκριμένα στο ELF, καθώς και στον ορό έπειτα από χορήγηση εισπνεόμενης κολιστίνης σε δοσολογία 3 και 5 εκατομμυρίων μονάδων (MIU) , αλλά και του συνδυασμού ενδοφλέβιας (σε δοσολογία βάση της κάθαρσης κρεατινίνης) με εισπνεόμενη κολιστίνη σε δόση 3 MIU.

Η παρούσα προοπτική έρευνα σκοπεύει, λόγω των ανεπαρκών έως τώρα δεδομένων, να μελετήσει τη φαρμακοκινητική της εισπνεόμενης κολιστίνης στον πνεύμονα και ιδιαίτερα στο ELF, μετά από χορήγηση δόσεων μεγαλύτερων συγκριτικά με προηγηθείσες μελέτες, σε δοσολογία 3 MIU και 5 MIU, καθώς και να συγκρίνει τα επίπεδα συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο ELF έπειτα από ταυτόχρονη χορήγηση ενδοφλέβιας και εισπνεόμενης κολιστίνης, ώστε να εκτιμηθεί εάν επιτυγχάνονται επαρκείς αντιμικροβιακές συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (bronchoalveolar lavage-BAL), δηλαδή εάν οι συγκεντρώσεις της κολιστίνης στον πνεύμονα υπερβαίνουν την MIC των υπεύθυνων για τη VAP παθογόνων. Ταυτόχρονα θα εκτιμηθεί η ικανότητα του φαρμάκου να διαπερνά την κυψελιδοτριχοειδική μεμβράνη και να συγκεντρώνεται στον ορό, με μέτρηση των επιπέδων κολιστίνης στο πλάσμα. Αποτελεί μια μελέτη όπου θα τεθούν οι βάσεις για τη σωστή

δοσολογία χορήγησης εισπνεόμενης κολιστίνης σε ασθενείς με VAP ώστε να επιτυγχάνεται αποτελεσματικότητα με μειωμένη τοξικότητα και πιθανή πρόληψη της αντοχής.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Σχεδιασμός μελέτης

Η προοπτική μελέτη διεξήχθη σε 30 διασωληνωμένους ασθενείς, νοσηλευόμενους στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας του Πανεπιστημίου Αθηνών, του Γενικού Νοσοκομείου «Ο Ευαγγελισμός», από τον Ιούλιο του 2017 έως τον Ιούλιο του 2019. Το ερευνητικό πρωτόκολλο κατατέθηκε στην Επιτροπή Βιοηθικής και Δεοντολογίας του Επιστημονικού Συμβουλίου του Νοσοκομείου και εγκρίθηκε την 11.10.2017 με αριθμό πρωτοκόλλου 237. Συγκατάθεση από νόμιμο εκπρόσωπο των συμμετεχόντων ασθενών λήφθηκε προ της ένταξής τους στη μελέτη.

Πληθυσμός μελέτης

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με τα ακόλουθα κριτήρια ένταξης: α) ηλικίας 18 ετών και άνω, β) διασωληνωμένοι υπό μηχανικό αερισμό, γ) με κλινικά, εργαστηριακά και απεικονιστικά ευρήματα VAP και δ) με θετική καλλιέργεια αναπνευστικού με πολυανθεκτικό Gram-αρνητικό παθογόνο. Ασθενείς με έντονο βρογχόσπασμο, εμμένουσα υποξαιμία, σε φίλτρο αιμοδιαδιήθησης και γυναίκες σε κύηση δεν συμμετείχαν στη μελέτη.

Για τον κάθε ασθενή συλλέχθηκαν τα εξής στοιχεία: ηλικία, φύλο, αιτία εισαγωγής στη ΜΕΘ, νεφρική λειτουργία, απομονωθέν παθογόνο και MIC στην κολιστίνη, ουρία αίματος, κρεατινίνη αίματος, αλβουμίνη και αιμοσφαιρίνη, ενώ ο υπολογισμός του GFR υπολογίστηκε με βάση την εξίσωση MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) (229).

Ορισμοί

Ως VAP ορίζεται η παρουσία νέου ή επιδεινούμενου πνευμονικού διηθήματος, το οποίο εμφανίζεται τουλάχιστον 48 ώρες μετά την έναρξη του μηχανικού αερισμού, καθώς και η ύπαρξη δυο εκ των κατωτέρω ευρημάτων: θερμοκρασία $> 38^{\circ} \text{C}$ or $< 36^{\circ} \text{C}$, αριθμός λευκοκυττάρων $> 12.000/\text{mL}$ ή $< 4.000/\text{mL}$, ή πυώδεις τραχειοβρογχικές εκκρίσεις. Για τη διάγνωση απαιτείται θετική καλλιέργεια τραχειοβρογχικών εκκρίσεων με MDR Gram-αρνητικό παθογόνο σε ανάπτυξη $\geq 10^4$ αποικίες (CFU/ millimeter).

MDR θεωρείται το παθογόνο το οποίο είναι ανθεκτικό σε ≥ 1 αντιβιοτικά, σε ≥ 3 κατηγορίες αντιβιοτικών, αλλά ευαίσθητο στην κολιστίνη. Η ταυτοποίηση και η ευαισθησία των

παθογόνων προσδιορίστηκαν με το σύστημα Vitek; bioMérieux, Marcy-l'Étoile, France. Τα όρια ευαισθησίας καθορίστηκαν με βάση τις οδηγίες της EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - S, ≤ 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$; R, >2 $\mu\text{g}/\text{mL}$) ενώ ο προσδιορισμός της ευαισθησίας στην κολιστίνη υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας την μέθοδο μικροαραιώσεων [automated broth microdilution method -BMD- ComASP™ Colistin (Liofilchem®srl, Roseto degli Abruzzi, Italy)].

Δοσολογικό σχήμα και συλλογή δειγμάτων

Η φαρμακοκινητική και ο υπολογισμός συγκεντρώσεων της κολιστίνης στον ορό και στο ELF μελετήθηκαν σε τρεις ομάδες ασθενών, με 10 ασθενείς στην κάθε ομάδα, διεγνωσμένοι με VAP. Στην πρώτη ομάδα συμπεριλήφθηκαν ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν ήδη ενδοφλέβια κολιστίνη (Colistimethate sodium; Colistin/Norma®, Greece) κάθε 12 ώρες, σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης και ασθενείς μετά τη χορήγηση δόσης φόρτισης με 9.000.000 IU κολιστίνης, οι οποίοι έλαβαν συγχρόνως εισπνεόμενη κολιστίνη (Colistimethate sodium; Colistin/Norma®, Greece) μέσω νεφελοποίησης διάρκειας 30 λεπτών, σε δόση 3 MIU κάθε 8 ώρες, διαλυμένη σε 3ml φυσιολογικού ορού, με τη χρήση νεφελοποιητή παλλόμενου δίσκου (Aerogen Pro-X Controller, Aerogen Ltd., Galway Business Park, Dangan, Galway, Ireland). Οι άλλες δυο ομάδες συμπεριέλαβαν από 10 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε εισπνεόμενη κολιστίνη ως μονοθεραπεία, τουλάχιστον για τις πρώτες 8 ώρες, σε δόση 3 MIU με διάρκεια νεφελοποίησης 30 λεπτά και 5MIU με διάρκεια νεφελοποίησης 30 λεπτά, διαλυμένη σε 4ml φυσιολογικού ορού. Ενδοφλέβια κολιστίνη προστέθηκε στις δυο τελευταίες ομάδες μετά τις πρώτες 8 ώρες, όπου ήταν απαραίτητο. Κατά τη διάρκεια της νεφελοποίησης όλοι οι ασθενείς ήταν υπό καταστολή με μηχανικό αερισμό ελεγχόμενου όγκου και κατά λεπτό αερισμό 7-14 L. Ο ρυθμός αναπνοών ήταν 15-25 κύκλοι/λεπτό, ενώ η PEEP (positive end-expiratory pressure) ήταν σταθερή. Η συσκευή ύγρανσης/θέρμανσης απομακρύνθηκε από τον αναπνευστήρα κατά τη νεφελοποίηση και ο νεφελοποιητής τοποθετήθηκε στο εισπνευστικό σκέλος πίσω από το Y (10-15cm από Y piece). Τα ζωτικά σημεία των ασθενών ήταν υπό διαρκή παρακολούθηση (αρτηριακή πίεση, κορεσμός οξυγόνου). Σε τρεις ασθενείς κατά τη διάρκεια της νεφελοποίησης, έγινε αντικατάσταση του εκπνευστικού φίλτρου λόγω απόφραξης. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών αναλύονται στους Πίνακες 3, 4 και 5.

Δειγματοληψία

Δείγματα αίματος

Δείγματα αίματος συλλέχθηκαν την 1^η, 4^η και 8^η ώρα μετά το τέλος της πρώτης εισπνοής στους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με εισπνεόμενη κολιστίνη (20 ασθενείς) και σε διαφορετικές χρονικές στιγμές μετά το τέλος της πρώτης νεφελοποίησης στους 10 ασθενείς που έλαβαν συνδυασμό με εισπνεόμενη και ενδοφλέβια κολιστίνη. Πιο συγκεκριμένα την 1^η ώρα σε 8 ασθενείς, τη 2^η ώρα σε 2 ασθενείς, την 4^η ώρα σε 7 ασθενείς, την 5^η ώρα σε 2 ασθενείς, την 6^η ώρα σε 3 ασθενείς και την 8^η ώρα σε 5 ασθενείς. Όλα τα δείγματα μεταφέρθηκαν άμεσα με πάγο στο εργαστήριο όπου φυγοκεντρήθηκαν για 10 λεπτά στις 3.000 στροφές, στους 4° C και αποθηκεύτηκαν στους – 80° C έως την ανάλυσή τους.

Δείγματα βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος (mini-BAL)

Mini-BAL διενεργήθηκε χωρίς βρογχοσκόπιο με ειδικούς, λεπτούς, στείρους καθετήρες (Combicant[®] 8F, Plastimed GmbH) οι οποίοι εισήχθησαν μέσω του ενδοτραχειακού σωλήνα. Δυο σύριγγες με 10 ml φυσιολογικού ορού 0.9% εισήχθησαν υπό άσηπτες συνθήκες και στη συνέχεια αναρροφήθηκαν, τις ίδιες χρονικές στιγμές που λήφθηκαν τα δείγματα αίματος. Τα αναρροφώμενα δείγματα μεταφέρθηκαν και αυτά με πάγο στο εργαστήριο, φυγοκεντρήθηκαν στις ίδιες συνθήκες με τα δείγματα αίματος και φυλάχθηκαν στους -80o C έως την επεξεργασία τους.

Υπολογισμός των συγκεντρώσεων της CMS και της κολιστίνης στο πλάσμα και στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα

Οι συγκεντρώσεις της ουρίας στο πλάσμα και στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (Urea_{plasma}, Urea_{BAL}) μετρήθηκαν με το QuantiChrom Urea Assay Kit (Bioassay Systems, Hayward, CA, USA). Η ουρία αποτέλεσε τον ενδογενή δείκτη αναφοράς και τον παράγοντα αραιώσης για τον υπολογισμό της κολιστίνης στο ELF καθώς διαχέεται εύκολα στα διάφορα διαμερίσματα του σώματος, συμπεριλαμβανομένων των κυψελίδων του πνεύμονα. Οι συγκεντρώσεις της CMS ή της κολιστίνης στο ELF (C_{ELF}) υπολογίστηκαν από τις μετρούμενες συγκεντρώσεις στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (C_{BAL}) έπειτα από διόρθωση με βάση τον παρακάτω τύπο:

$$C_{ELF} = C_{BAL} \times (Urea_{plasma} / Urea_{BAL}).$$

Ο προσδιορισμός των συγκεντρώσεων της CMS και της κολιστίνης πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο της υγρής χρωματογραφίας υψηλής ακρίβειας σε συνδυασμό με φασματομετρία μάζας (liquid chromatography–tandem mass spectrometry, LC- MS/MS).

Για την επεξεργασία των δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν τα λογισμικά NONMEM v.7.4 (ICON Development Solutions, Hanover, MD, USA), Perl-Speaks-NONMEM (PsN) και Piraña (230,231).

Για τον προσδιορισμό των συγκεντρώσεων κολιστίνης στο πλάσμα και στο ELF, το φαρμακοκινητικό μοντέλο που προσομοιάζει την κάθε οδό χορήγησης ξεχωριστά στη μελέτη του Boisson et al. αποτέλεσε το σημείο αφετηρίας (135). Το μοντέλο αυτό τροποποιήθηκε και έγινε παραμετροποίηση για τον υπολογισμό της κάθαρσης της CMS και της κολιστίνης στον πνεύμονα και στο πλάσμα χρησιμοποιώντας την δι-διαμερισματική κάθαρση (Q). Με βάση αυτό το μοντέλο ο όρος διαμέρισμα αφορά έναν συγκεκριμένο χώρο υγρού/ιστού, ορισμένου όγκου, όπου και κατανέμεται το φάρμακο (232). Η CMS μετατρέπεται σε κολιστίνη σε διαφορετικό χρόνο στο πνευμονικό παρέγχυμα και το πλάσμα και οι παράμετροι αυτοί περιγράφονται ως CL_{ps_CMS} και CL_{NR_CMS} αντίστοιχα. Στο μοντέλο η CMS και η κολιστίνη κατανέμονται στον ίδιο όγκο ELF (V_{ELF}). Στο πλάσμα, το κλάσμα της CMS που μεταβολίζεται σε κολιστίνη αναφέρεται ως f_m . Καθώς ο όγκος κατανομής της CMS (V_{CMS}) και της κολιστίνης (V_{COL}/f_m) υπολογίστηκαν ξεχωριστά στο μοντέλο και καθώς δεν ήταν στόχος της μελέτης ο υπολογισμός του κλάσματος που υφίσταται μετατροπή, η τιμή του f_m , θεωρήθηκε 1. Για τον υπολογισμό των προβλεπόμενων συγκεντρώσεων ελεύθερης κολιστίνης στο ELF (fraction unbound- f_u) χρησιμοποιήθηκαν οι τιμές f_u όπως υπολογίστηκαν στο BAL σε ποντίκια ($f_u = 0.05$) και Survanta ($f_u = 0.099$) (233). Για τις αντίστοιχες του πλάσματος χρησιμοποιήθηκε η τιμή f_u 0.34 με βάση προηγούμενα δεδομένα (180).

Η κάθαρση της CMS και της κολιστίνης υπολογίστηκαν με βάση τους ακόλουθους τύπους:

$$CL_{R_CMS} = TVCL_{R_CMS} \times eGFR/80$$

$$CL_{COL} = TVCL_{COL} \times (Egfr/80)^{POW},$$

όπου CL_{R_CMS} , CL_{COL} και POW είναι η νεφρική κάθαρση της CMS, η ολική κάθαρση της κολιστίνης και ο εκθέτης κλιμάκωσης για την CL_{COL} , αντίστοιχα.

Οι παράμετροι του φαρμακοκινητικού μοντέλου που περιγράφονται ως F_{aero} για το κλάσμα της δόσης που φτάνει στον πνεύμονα, Q_{CMS} και Q_{COL} για την κάθαρση της CMS και της κολιστίνης μεταξύ του πνεύμονα και του πλάσματος, CL_{ps_CMS} για την προσυστηματική μετατροπή της CMS σε κολιστίνη, V_{ELF} για τον όγκο του υγρού που επαλείφει τις κυψελίδες, V_{CMS} για τον όγκο κατανομής της CMS, CL_{R_CMS} για τη νεφρική κάθαρση της CMS και CL_{COL}/f_m για την ολική κάθαρση της κολιστίνης, απεικονίζονται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 3. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών της ομάδας που έλαβε εισπνεόμενη και ενδοφλέβια κολιστίνη

Ασθενείς	Ηλικία	Φύλο	Διάγνωση εισαγωγής	Κάθαρση κρεατινίνης
1	71	Θήλυ	Πνευμονία	49
2	39	Άρρεν	Ειλεός	239
3	87	Θήλυ	Εγκεφαλικό επεισόδιο	68
4	28	Άρρεν	Τραύμα	256
5	19	Άρρεν	Τραύμα	39
6	70	Άρρεν	Πνευμονία	133
7	37	Άρρεν	Τραύμα	242
8	40	Άρρεν	Τραύμα	74
9	71	Άρρεν	Avr-cabg	23
10	38	Άρρεν	Τραύμα	186

Abbreviations: avr-cabg; aortic valve replacement-coronary artery bypass

Πίνακας 4. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία 3 MIU εισπνεόμενης κολιστίνης

Abbreviations: SAH; subarachnoid hemorrhage

Ασθενείς (Group neb 3MIU)	Ηλικία	Φύλο	Διάγνωση εισαγωγής	Κάθαρση κρεατινίνης
1	66	Άρρεν	SAH	113
2	18	Άρρεν	Τραύμα	175
3	76	Άρρεν	Εγκεφαλικό επεισόδιο	209
4	85	Θήλυ	Πνευμονία	95
5	71	Άρρεν	Πνευμονία	33
6	67	Θήλυ	Πνευμονία	62
7	82	Θήλυ	Περιτονίτιδα	80
8	50	Άρρεν	Status epilepticus	38
9	75	Άρρεν	Status epilepticus	33
10	46	Άρρεν	Κώμα	104

Πίνακας 5. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία 5 MIU εισπνεόμενης κολιστίνης

Ασθενείς (Group neb 5MIU)	Ηλικία	Φύλο	Διάγνωση εισαγωγής	Κάθαρση κρεατινίνης
1	60	Άρρεν	Αναπνευστική ανεπάρκεια	49
2	77	Άρρεν	Πνευμονία	239
3	71	Άρρεν	χ/θέν ανεύρυσμα εγκεφάλου	68
4	62	Άρρεν	Εγκεφαλικό επεισόδιο	256
5	78	Άρρεν	ARDS	39
6	69	Θήλυ	Ισχαιμία εντέρου	133
7	79	Άρρεν	Λοίμωξη ΚΝΣ	242

8	60	Θήλυ	SAH	74
9	47	Θήλυ	Λαπαροτομία	23
10	63	Θήλυ	Σηπτική καταπληξία	186

Abbreviations: ΚΝΣ; κεντρικό νευρικό σύστημα, SAH; subarachnoid hemorrhage

Πίνακας 6. Οι παράμετροι και τα σχετικά σφάλματα (RES%) του φαρμακοκινητικού μοντέλου

Parameter	Unit	Description	Value (RSE%)	IIV %CV (RSE%)
F_{aero}	-	Fraction of dose that reaches the ELF	0.417 (17.0)	98.4 (20.0)
Q_{CMS}	$\mu\text{L}/\text{min}$	Intercompartmental clearance for CMS	6.76 (42.4)	125.7 (22.5)
$CL_{ps,CMS}$	$\mu\text{L}/\text{min}$	Pre-systemic clearance of CMS to colistin	25.0 (10.6)	-
V_{ELF}	mL	ELF volume	14.5 (15.5)	-
Q_{COL}	$\mu\text{L}/\text{min}$	Intercompartmental clearance for colistin	372 (11.7)	-
V_{CMS}	L	Volume of distribution of CMS	15.7 (22.1)	-
$CL_{R,CMS}$	mL/min	Renal clearance of CMS per 80 mL/min eGFR	5.23 (89.8)	-
$CL_{NR,CMS}$	mL/min	Non-renal clearance of CMS	46.3 (FIX)	-
V_{COL}/f_m	L	Apparent volume of distribution of colistin	13.7 (FIX)	-
CL_{COL}/f_m	mL/min	Apparent total clearance of colistin	128 (13.1)	-
POW	-	Scaling exponent for CL_{COL}/f_m by eGFR	0.569 (27.6)	-
$ERR_{CMS_{ELF}}$	%	Proportional error - CMS in ELF	68.8 (9.96)	-
$ERR_{CMS_{PLS}}$	%	Proportional error - CMS in plasma	137.5 (13.7)	-
$ERR_{COL_{ELF}}$	%	Proportional error - colistin in ELF	72.0 (9.8)	-
$ERR_{COL_{PLS}}$	%	Proportional error - colistin in ELF	59.5 (8.9)	-

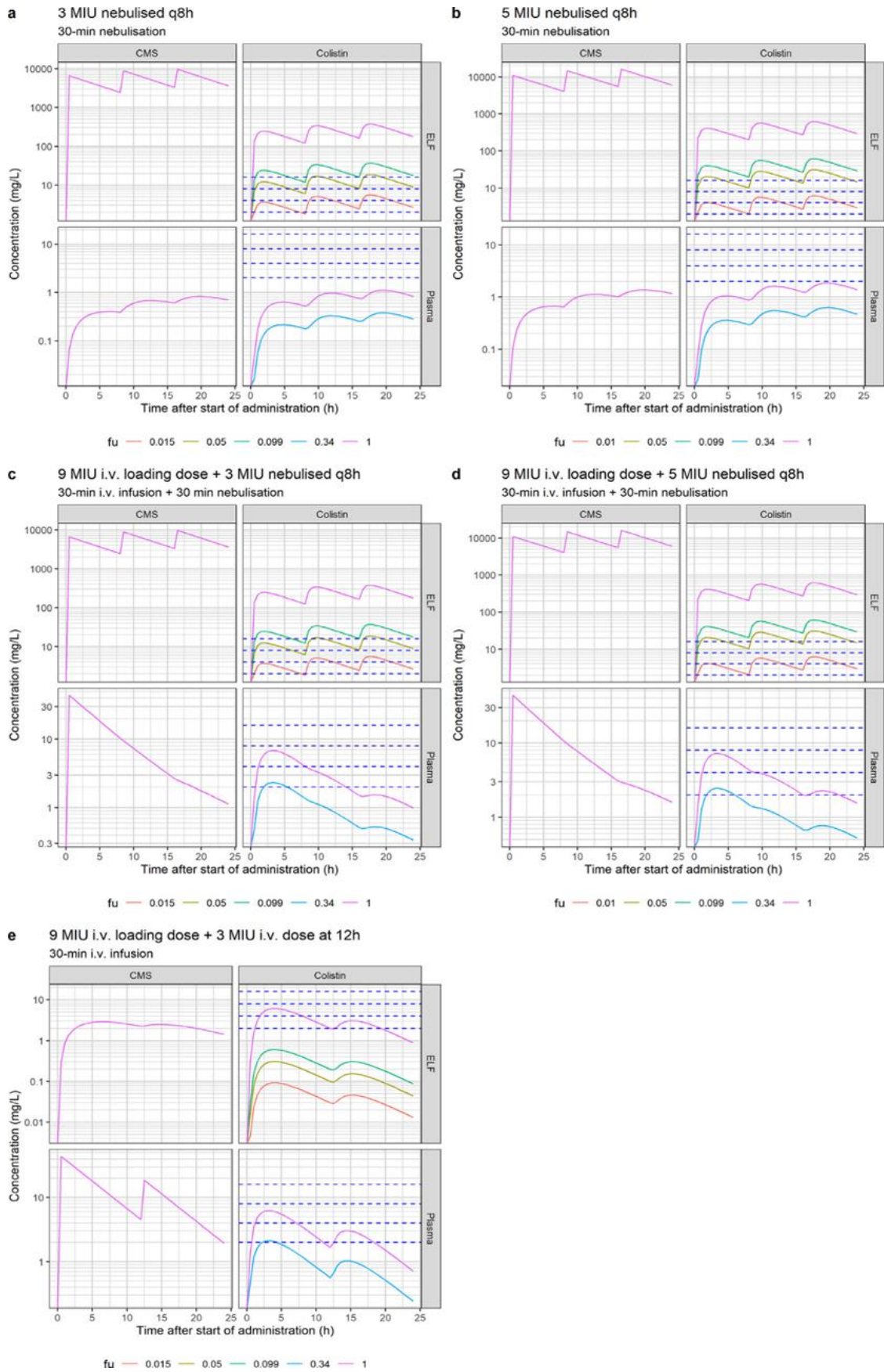
IIV, interindividual variability; CV, coefficient of variation; ELF, epithelial lining fluid; CMS, colistin methanesulfonate; eGFR, estimated glomerular filtration rate; f_m , fraction of CMS metabolised to colistin.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

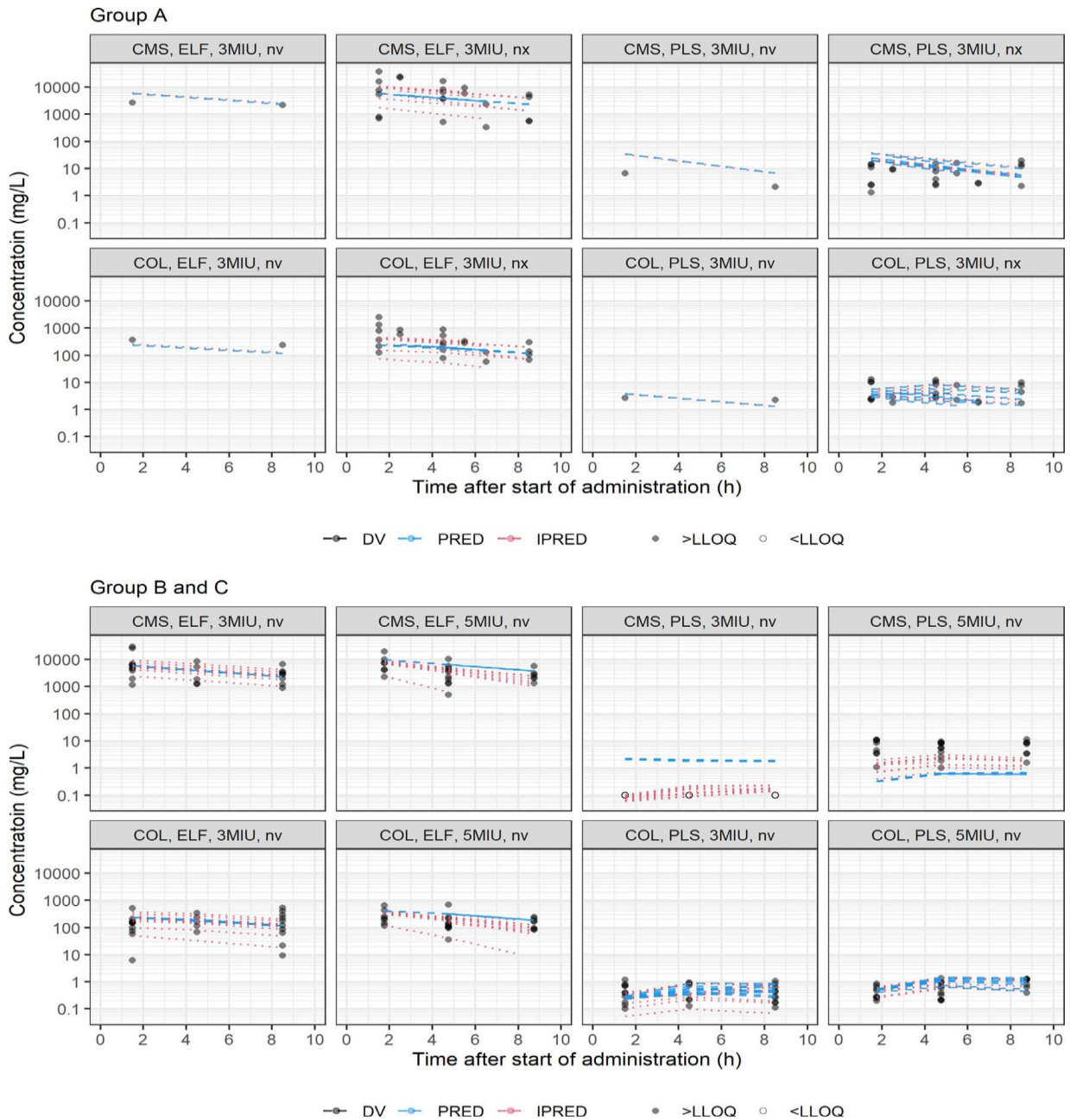
Οι 20 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν μονοθεραπεία με εισπνεόμενη κολιστίνη είχαν μέση ηλικία τα 65 έτη (19-82), ενώ 13 ήταν άντρες και 7 γυναίκες. Η μέση τιμή \pm SD της κάθαρσης κρεατινίνης ήταν 85 ± 55 mL/min. Το συχνότερο απομονωθέν παθογόνο ήταν το *Acinetobacter baumannii* (σε 5 ασθενείς που έλαβαν 3 MIU CMS και σε 8 ασθενείς που έλαβαν 5 MIU CMS) και η μέση MIC στην κολιστίνη ήταν 1mg/L.

Στο ELF όλες οι συγκεντρώσεις της κολιστίνης ήταν υψηλότερες (> 100 φορές) από αυτές στο πλάσμα και πάνω από την MIC των απομονωθέντων παθογόνων, που είναι και ο επιθυμητός στόχος για την αντιμετώπιση της λοίμωξης. Οι ελεύθερες συγκεντρώσεις κολιστίνης στο ELF παρέμειναν συνεχώς πάνω από 8mg/L και 16mg/L, αντίστοιχα, με βάση το μοντέλο και με τις τιμές f_u από μελέτες σε ποντίκια (0.05) και Survanta (0.099). Αυτές οι συγκεντρώσεις, όπως αναφέρθηκε, είναι σημαντικά υψηλότερες από τη μέση MIC των παθογόνων (1mg/L). Με βάση την παραπάνω προσομοίωση και με στόχο ελεύθερων συγκεντρώσεων κολιστίνης τα 2mg/L στο ELF, η ελάχιστη τιμή f_u που απαιτείται για το δοσολογικό σχήμα των 3MIU και των 5MIU κάθε 8 ώρες για την επίτευξη συγκεντρώσεων πάνω από αυτόν τον στόχο είναι περίπου 0.015 και 0.01, αντίστοιχα. Στο Διάγραμμα 1 απεικονίζονται οι προβλεπόμενες συγκεντρώσεις στο χρόνο, της CMS και της κολιστίνης μετά από τη χορήγηση εισπνεόμενης CMS σε δόση 3MIU ή 5MIU q8h, όπως επίσης και μετά την ενδοφλέβια χορήγηση 9MIU CMS, με ή χωρίς εισπνεόμενη κολιστίνη. Στο **Διάγραμμα 2** παρουσιάζεται το μοντέλο περιγραφής των παρατηρούμενων (DV), των προβλεπόμενων τιμών από το μοντέλο πληθυσμιακών συγκεντρώσεων (PRED) και των προβλεπόμενων τιμών από το μοντέλο ατομικών συγκεντρώσεων (IPRED) της CMS και της κολιστίνης στο πλάσμα και στο ELF μετά από εισπνεόμενη χορήγηση 3MIU και 5MIU κολιστίνης. Τιμές μικρότερες από 0.1 βρίσκονται κάτω από το χαμηλότερο όριο ανίχνευσης (LLOQ).

Διάγραμμα 1. Οι προβλεπόμενες συγκεντρώσεις της CMS και της κολιστίνης στο ELF και στο πλάσμα το 24-h με την εφαρμογή του φαρμακοκινητικού μοντέλου μετά από (a) 3 MIU εισπνεόμενης CMS/8h, (b) 5 MIU CMS/8h, (c) 9 MIU iv CMS μαζί με 3 MIU εισπνεόμενης CMS/8h, (d) 9 MIU i.v. CMS μαζί με 5 MIU εισπνεόμενης CMS/8h και (e) 9 MIU i.v. CMS ακολουθούμενη από 3 MIU i.v. CMS/12 h.



Διάγραμμα 2. Μοντέλο περιγραφής των παρατηρούμενων (DV), των προβλεπόμενων τιμών από το μοντέλο πληθυσμιακών συγκεντρώσεων (PRED) και των προβλεπόμενων τιμών από το μοντέλο ατομικών συγκεντρώσεων (IPRED) της CMS και της κολιστίνης στο πλάσμα και στο ELF μετά από εισπνεόμενη χορήγηση 3MIU και 5MIU κολιστίνης.



Οι συγκεντρώσεις της CMS και της κολιστίνης στο πλάσμα και στο ELF μετά την εισπνεόμενη χορήγηση 3MIU και 5MIU CMS απεικονίζονται στον Πίνακα 7. Οι συγκεντρώσεις της κολιστίνης στο ELF και στις δυο ομάδες που έλαβε εισπνεόμενη βρίσκονταν 100- 600 φορές υψηλότερα από αυτές του πλάσματος και 80-100 φορές πάνω από τις MICs των παθογόνων.

Πίνακας 7. Συγκεντρώσεις CMS και κολιστίνης σε πλάσμα και ELF

TIME	Dose	Plasma	Plasma	ELF	ELF
Hour	MIU	CMS mg/L	Colistin mg/L	CMS mg/L	Colistin mg/L
1	3	<LLOQ	0.49 ± 0.35	9901.5 ± 10016.0	157.2 ± 138.7
1	5	6.6 ± 3.9	0.45 ± 0.24	7895.4 ± 5800.6	286.8 ± 191.4
4	3	<LLOQ	0.52 ± 0.37	3632.3 ± 3188.3	186.3 ± 108.8
4	5	5.4 ± 3.0	0.59 ± 0.40	3560.1 ± 2918.5	188.6 ± 189.4
8	3	<LLOQ	0.44 ± 0.32	2667.6 ± 1844.0	193.6 ± 172.9
8	5	6.4 ± 3.7	0.96 ± 0.36	2930.5 ± 1393.6	152.8 ± 65.3

ΙΙΙ.ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μικροβιακή αντοχή σε συνδυασμό με το «Το Τέλος των Αντιβιοτικών», αποτελούν δυσεπίλυτα προβλήματα με δυσμενείς επιπτώσεις για τον ασθενή αλλά και το σύστημα υγείας. Στο φαινόμενο αυτό έχει συνδράμει αρκετά, πρώτον, η υπερκατανάλωση αντιβιοτικών, καθώς όσο ευρύτερο είναι το φάσμα κάλυψης του αντιβιοτικού, τόσο ευκολότερα επιλέγονται ανθεκτικοί κλώνοι, οι οποίοι πιθανά είτε προϋπάρχουν και δεν έχουν απομονωθεί σε καλλιέργεια, είτε αποκτώνται στην προσπάθεια των μικροβίων να αμυνθούν στην αντιμικροβιακή ουσία. Επιπλέον, με τα αντιβιοτικά ευρέως φάσματος, εξαλείφονται και μικρόβια της φυσιολογικής χλωρίδας του ξενιστή, δίνοντας έτσι «χώρο» στον πολλαπλασιασμό των εναπομεινάντων ανθεκτικών κλώνων. Δεύτερος παράγοντας που ευθύνεται για τη διασπορά και επικράτηση των ανθεκτικών στελεχών, ειδικά στο χώρο της ΜΕΘ, αποτελούν τα χέρια του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού. Πρόκειται όμως για φαινόμενα τα οποία μπορούν αν όχι να εκμηδενισθούν, τουλάχιστον να ελαττωθούν σε μεγάλο ποσοστό. Στην Ελλάδα, από το 2014 έχει θεσπιστεί για κάθε Νοσοκομείο η οργάνωση Ειδικής Ομάδας Επιτήρησης της Κατανάλωσης και της Ορθής Χρήσης των Αντιβιοτικών (ΟΕΚΟΧΑ), η οποία επιτηρεί τη συνταγογράφηση τους στο νοσοκομειακό χώρο. Τη λειτουργία της ομάδας αυτής πρέπει σαφώς να συμπληρώνει η αυστηρή εφαρμογή της Υγιεινής των Χεριών, για την πρόληψη μετάδοσης των ανθεκτικών μικροβίων από ασθενή σε ασθενή.

Το ενδιαφέρον για τη μελέτη εισπνεόμενων αντιβιοτικών συνδέεται με την ανάγκη επίτευξης αποτελεσματικών συγκεντρώσεων στην εστία της λοίμωξης σε ασθενείς με VAP, καθώς ο φραγμός της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης εμποδίζει την διείσδυση των συστηματικά χορηγούμενων αντιβιοτικών στο πνευμονικό παρέγχυμα. Η κολιστίνη, ένα φάρμακο με πολύπλοκη φαρμακοκινητική, έχει κερδίσει το επιστημονικό ενδιαφέρον ως ένα από τα αποτελεσματικά «όπλα» στο χώρο της πολυαντοχής των μικροβίων.

Αν και δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες για τη χρήση της εισπνεόμενης κολιστίνης σε ασθενείς με VAP, παρά μόνο συστάσεις για την ταυτόχρονη χορήγησή της μαζί με ενδοφλέβια κολιμυκίνη, πρόσφατες μελέτες καταδεικνύουν την αποτελεσματικότητα και τη μη κατωτερότητα της εισπνεόμενης κολιστίνης ως μονοθεραπεία (131,132), ενώ σε μια πρόσφατη ανασκόπηση παρουσιάστηκαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα από τη χρήση της εισπνεόμενης κολιστίνης ως μονοθεραπεία (133). Όμως, όπως έχει αναφερθεί, το κατάλληλο δοσολογικό σχήμα για την εισπνεόμενη κολιστίνη δεν έχει καθοριστεί ακόμα.

Η παρούσα μελέτη παρέχει σημαντικά στοιχεία που αφορούν την εισπνεόμενη CMS σε ασθενείς με VAP που προκαλείται από XDR Gram-αρνητικά παθογόνα. Πιο συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα της φαρμακοκινητικής μελέτης έδειξαν υψηλές συγκεντρώσεις κολιστίνης στο ELF, και επομένως στην εστία της λοίμωξης, και πάνω από την MIC των υπεύθυνων παθογόνων, καθόλη τη χρονική περίοδο έως της επόμενης δόσης φαρμάκου, όταν η CMS χορηγήθηκε σε εισπνεόμενη μορφή και σε δόσεις 3MIU και 5MIU.

Έως τώρα υπάρχουν στη βιβλιογραφία διάφορα δεδομένα φαρμακοκινητικής της εισπνεόμενης κολιστίνης στον πνεύμονα. Η μελέτη χορήγησης 1MIU και 2MIU σε ασθενείς με VAP ή VAT ανέδειξε συγκεντρώσεις κολιστίνης στο ELF 5 φορές και 100 έως 1000 φορές υψηλότερες από αυτές στο πλάσμα, αντίστοιχα (134,135). Η παρούσα εργασία αποτελεί έως τώρα την πρώτη που μελετά τη φαρμακοκινητική της CMS και της κολιστίνης στο πλάσμα και στο ELF μετά τη χορήγηση υψηλών δόσεων εισπνεόμενης CMS (3MIU και 5MIU) με την εφαρμογή πληθυσμιακού φαρμακοκινητικού μοντέλου.

Όπως αναλύεται παραπάνω, η εισπνεόμενη CMS οδηγεί στη επίτευξη υψηλών συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο ELF, είτε με χορήγηση 3MIU είτε 5MIU, που κυμαίνονται από 100 έως και 600 φορές υψηλότερες από αυτές του πλάσματος και πάνω από 100 φορές υψηλότερες από τη μέση MIC των απομονωθέντων παθογόνων. Ακόμη και στην περίπτωση που ληφθεί υπόψιν η δέσμευση της κολιστίνης στο ELF από τον επιφανειοδραστικό παράγοντα (233), οι ελεύθερες συγκεντρώσεις του φαρμάκου υπολογίζονται περίπου από 1 έως 10 φορές υψηλότερες από την MIC των μικροβίων. Όπως είχε παρατηρηθεί σε πειραματικές μελέτες σε ποντίκια (234), αλλά και σε προηγούμενες μελέτες σε ασθενείς (179), έτσι και εδώ οι συγκεντρώσεις της ελεύθερης κολιστίνης στο ELF που υπολογίστηκαν από το φαρμακοκινητικό μοντέλο βρίσκονταν πάνω από τη μέση τιμή της MIC των παθογόνων μέσα στο 24ωρο (Διαγ.1). Είναι σημαντικό να τονιστεί πως το ELF περιέχει πολλά μικρομόρια, όπως ο επιφανειοδραστικός παράγοντας που αναφέρθηκε ανωτέρω (235), και πως οι πολυμυξίνες, ως κατιονικά πολυπεπτίδια μπορούν και αλληλεπιδρούν με τα μόρια αυτά, αλλά και με τις εκκρίσεις και τη βλέννη των αεραγωγών (236,237). Αρκετές πρόσφατες μελέτες εστιάζουν στη σύνδεση των πολυμυξινών σε συγκεκριμένα βιομόρια, όπως τα φωσφολιπίδια και οι πρωτεΐνες, και καταδεικνύουν πως η αλληλεπίδραση αυτή συνδέεται με ταυτόχρονη αύξηση των MICs (π.χ. > 100 φορές αύξηση στην MIC στην περίπτωση παρουσίας βλέννης) (236,237). Στον άνθρωπο όμως, η σύνδεση της κολιστίνης σε δείγματα

BAL παραμένει άγνωστη. Στην παρούσα μελέτη, για τον υπολογισμό των προβλεπόμενων συγκεντρώσεων ελεύθερης κολιστίνης στο ELF (fraction unbound- f_u) χρησιμοποιήθηκαν οι τιμές f_u όπως υπολογίστηκαν στο BAL σε ποντίκια ($f_u = 0.05$) και Survantia ($f_u = 0.099$) (233). Με βάση αυτήν την προσομοίωση, οι ελάχιστες τιμές της f_u που απαιτούνται για τη δόση των 3MIU και των 5MIU ώστε να επιτευχθούν συγκεντρώσεις κολιστίνης σταθερά πάνω από 2mg/L στο ELF ήταν περίπου 0.015 και 0.01 αντίστοιχα. Είναι σίγουρο πως για το μέλλον απαιτούνται μελέτες που να διευκρινίζουν και να υπολογίζουν τη σύνδεση της κολιστίνης στο BAL και στο ELF ασθενών.

Οι συγκεντρώσεις κολιστίνης στο ELF αποδείχθηκε πως με βάση το μοντέλο φαρμακοκινητικής ήταν πολύ χαμηλές (> 10 φορές) όταν η CMS χορηγήθηκε ενδοφλεβίως ως μονοθεραπεία, συγκριτικά με τις ομάδες ασθενών που έλαβαν εισπνεόμενη CMS (Διαγ. 1e). Επιπλέον, η χορήγηση εισπνεόμενης CMS, σε ασθενείς που έλαβαν συνδυασμό με ενδοφλέβια CMS, δεν επηρέασε σημαντικά τις συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο πλάσμα (Διαγ.1c,d) και ομοίως δεν παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στις συγκεντρώσεις κολιστίνης στο ELF από την ενδοφλέβια χορήγηση CMS (Διαγ.1e). Τα αποτελέσματα αυτά είναι παρόμοια με αυτά άλλων μελετών φαρμακοκινητικής (135,238).

Αναλυτικότερα, οι συγκεντρώσεις της κολιστίνης στο πλάσμα στην πρώτη ομάδα ασθενών ήταν παρόμοιες με αυτές σε πρόσφατες μελέτες φαρμακοκινητικής της CMS και της κολιστίνης, σε παρόμοιο πληθυσμό ασθενών, παρόλο που στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε διαφορετικό μοντέλο φαρμακοκινητικής και προσομοίωσης (87,239). Όμως, οι συγκεντρώσεις της κολιστίνης στο πλάσμα ήταν υψηλότερες από τις αναμενόμενες με βάση προηγούμενα αποτελέσματα (183,185), εύρημα το οποίο πιθανά αποδίδεται στο ότι τα παράγωγα του φαρμάκου (κολιστίνη A και B) μετρώνται πλέον έως και στο 100% (87,239), ενώ σε παλαιότερες μελέτες στο 70%, γεγονός που οφείλεται σε αλλαγές στον τρόπο παραγωγής του φαρμάκου (240). Είναι επίσης σημαντικό να αναφέρουμε πως αυτή η μελέτη είναι η πρώτη στην οποία οι συγκεντρώσεις της CMS και της κολιστίνης στο ELF και στο πλάσμα υπολογίζονται μετά τη χορήγηση της δόσης φόρτισης των 9MIU CMS σε συνδυασμό με εισπνεόμενη.

Σε σύγκριση με το φαρμακοκινητικό μοντέλο που περιγράφεται από τον Boisson et al. (135), το μέρος του εισπνεόμενου φαρμάκου που φτάνει στο ELF (f_{aero} , όπου f , fraction) και ο όγκος του ELF (V_{ELF}) ήταν υψηλότερα στην παρούσα μελέτη. Επιπλέον, η μετατροπή της CMS σε

κολιστίνη στον πνεύμονα (CL_{ps_CMS}) και η μεταφορά της κολιστίνης από τον πνεύμονα στο πλάσμα (Q_{COL}) φάνηκε πως έγινε σε μικρότερο χρόνο. Η F_{aero} υπολογίστηκε πως είναι > 0.42 , σε σύγκριση με αυτή των Boisson et al. όπου ήταν μόνο 0.09 (135). Ο όγκος του ELF στη μελέτη μας (14.5mL) ήταν παρόμοιος με τον αναφερόμενο όγκο του ELF στον άνθρωπο (20-40mL) (241). Αντιθέτως, ο όγκος του ELF στο μοντέλο των Boisson et al. ήταν μόνο 1.2mL (135). Στη μελέτη μας οι τιμές των CL_{ps_CMS} και Q_{COL} υπολογίστηκαν πως ήταν 20.8μL/min και 372μL/min, ενώ αντίστοιχα στη μελέτη Boisson et al. ήταν μόνο 2.6μL/min και 9.8μL/min (CL_{IN_COL}) (135).

Η εκτιμώμενη τιμή του GFR για τη νεφρική κάθαρση της CMS είναι σημαντική, καθώς όπως έχει φανεί από προηγούμενες μελέτες το 70% του φαρμάκου αποβάλλεται με τα ούρα (179). Λόγω του μικρού όγκου δεδομένων της παρούσας μελέτης, η ακριβής εκτίμηση των CL_{LR_CMS} και CL_{NR_CMS} δεν ήταν εφικτή. Το πηλίκο της νεφρικής προς τη μη νεφρική κάθαρση της CMS ήταν μόνο 11%, τιμή αρκετά χαμηλότερη από προηγούμενες μελέτες όπου η νεφρική κάθαρση φάνηκε πως ήταν η κύρια οδός απέκκρισης της CMS (179,183,239). Παρά τη χαμηλή νεφρική κάθαρση της κολιστίνης, το GFR πρέπει να υπολογίζεται και να συμπεριλαμβάνεται στα μοντέλα φαρμακοκινητικής, καθώς φάνηκε στατιστικά σημαντική η συμμετοχή του στη μελέτη, κάτι που αποδείχθηκε και σε προηγούμενους πληθυσμούς ασθενών με απόκλιση των τιμών της κάθαρσης κρεατινίνης (87,179,183,242). Πολυπεπτίδια όπως η κολιμυκίνη, είναι υδρόφιλα έχοντας γενικά χαμηλά ποσοστά κάθαρσης από τους νεφρούς. Αν και τα μονοπάτια απέκκρισης της κολιστίνης, δηλαδή του δραστικού φαρμάκου, δεν είναι ξεκάθαρα, η αποβολή μέσω των νεφρών δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πεπτίδια και μικρές πρωτεΐνες όπως η κολιστίνη, φιλτράρονται από τα νεφρικά σωληνάρια και εισέρχονται στο λυσόσωμα, όπου μεταβολίζονται και αποδομούνται (243). Λαμβάνοντας υπόψιν πως η νεφρική κάθαρση εξαρτάται από τη νεφρική λειτουργία δεν είναι περίεργο πως η κάθαρση της κολιστίνης σχετίζεται με τον εκτιμώμενο GFR παρά τη μη ή την ελάχιστη αποβολή στα ούρα. Αυτό διαφαίνεται χαρακτηριστικά στη μελέτη Rowland et al. (243), όπου χρησιμοποιούνται οι όροι *renal handling* ή *renal processing* ώστε να διαφοροποιηθεί η διαδικασία αυτή από τη νεφρική αποβολή.

Σχετικά με τη συστηματική έκθεση μετά από εισπνεόμενη χορήγηση CMS, αυτή όπως αναφέρθηκε ήταν ελάχιστη, μειώνοντας επομένως την πιθανότητα τοξικότητας (135,189). Το εύρημα αυτό συμφωνεί με τα αποτελέσματα μιας μελέτης φαρμακοκινητικής στην οποία

υπολογίστηκαν οι συγκεντρώσεις της κολιστίνης στο πλάσμα ασθενών που έλαβαν εισπνεόμενη CMS σε δυο δοσολογικά σχήματα (3MIU και 5MIU) και βρέθηκαν πως ήταν ελάχιστες και σταθερά χαμηλότερες από 0.5mg/L και για τις δυο ομάδες (243). Παρομοίως, με βάση την προσομοίωση που εφαρμόστηκε στη μελέτη μας, οι συγκεντρώσεις της ελεύθερης κολιστίνης στο πλάσμα μετά τη χορήγηση 3MIU και 5MIU ήταν < 1 mg/L στο 24ωρο (Διαγ.1). Είναι σημαντικό να τονίσουμε πως η εμφάνιση οξείας νεφρικής βλάβης έχει συσχετιστεί με μέσες σταθερές συγκεντρώσεις κολιστίνης > 2mg/L (244). Αυτό αναδεικνύει τη σημασία της εισπνεόμενης χορήγησης του φαρμάκου με στόχο τις λοιμώξεις του πνεύμονα και ταυτόχρονα την επίτευξη της ελαχιστοποίησης της πιθανότητας συστηματικής τοξικότητας.

Ένα επιπλέον ζήτημα που έχει αναφερθεί παραπάνω, αφορά τη σημασία του συστήματος χορήγησης του εισπνεόμενου φαρμάκου με στόχο την επίτευξη μεταφοράς ικανοποιητικής ποσότητας αντιβιοτικού στους αεραγωγούς (109). Για τη διενέργεια της μελέτης μας χρησιμοποιήθηκε νεφελοποιητής παλλόμενου δίσκου, ομοίως με προηγούμενες μελέτες φαρμακοκινητικής (134,135,189), καθώς έχει φανεί πως δημιουργεί και μεταφέρει μόρια φαρμάκου κατάλληλου μεγέθους ικανά να φτάνουν στην εστία της λοίμωξης (109,245).

Για τα ευρήματα της μελέτης αυτής θα πρέπει να αναφέρουμε ορισμένους περιορισμούς. Οι συγκεντρώσεις της κολιστίνης στο ELF υπολογίστηκαν με τη διενέργεια mini-BAL, οπότε και πιθανά να υπερεκτιμάται η πραγματική συγκέντρωση της κολιστίνης στο πνευμονικό παρέγχυμα, καθώς η επιμόλυνση των αεραγωγών στο BAL είναι σημαντικά μεγαλύτερη μετά την εισπνεόμενη χορήγηση CMS. Όμως, το γεγονός αυτό αποτελεί περιορισμό για όλες τις μελέτες που χρησιμοποιούν το BAL για την ανάλυση του φαρμακοκινητικού προτύπου των αντιβιοτικών μετά την εισπνεόμενη χορήγησή τους (246). Ένας επιπλέον περιορισμός αφορά τον υπολογισμό της κάθαρσης κρεατινίνης με τον τύπο MDRD, καθώς είναι γνωστό πως σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη, οι καθημερινές μεταβολές στην τιμή της κρεατινίνης δεν αντανακλούν αξιόπιστα την τιμή του GFR (247). Επιπλέον πρέπει να αναφερθεί πως η εκτιμώμενη τιμή του GFR αποτέλεσε τη μόνη συμμεταβλητή που μελετήθηκε στο φαρμακοκινητικό μοντέλο, καθώς και τη μόνη συμμεταβλητή με κλινική σημασία με βάση μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες φαρμακοκινητικής (183,239), ενώ δεν ελέχθησαν άλλες πιθανά κλινικά σχετικές μεταβλητές. Τέλος, ο μικρός πληθυσμός της

μελέτης και οι διαθέσιμες τιμές του GFR των ασθενών πιθανά εμπόδισαν την ακριβέστερη εκτίμηση της σχέσης μεταξύ της κάθαρσης του φαρμάκου και της νεφρικής λειτουργίας.

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα της παραπάνω μελέτης αποδεικνύουν υψηλές συγκεντρώσεις του δραστικού φαρμάκου της κολιστίνης στο ELF μετά από εισπνεόμενη χορήγηση CMS, και συγκεκριμένα συνεχώς πάνω από την MIC των υπεύθυνων για τη VAP παθογόνων, ενώ οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο πλάσμα βρίσκονταν σε πολύ χαμηλότερες τιμές από αυτές που έχουν χαρακτηριστεί ως νεφροτοξικές. Ο συνδυασμός ενδοφλέβιας και εισπνεόμενης χορήγησης CMS επηρέασε ελάχιστα τις συγκεντρώσεις της κολιστίνης στο ELF. Αξιοσημείωτο είναι τέλος, πως η μελέτη αυτή παρέχει χρήσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα για τη βελτιστοποίηση του δοσολογικού σχήματος της εισπνεόμενης κολιστίνης για τη θεραπεία της VAP που προκαλείται από XDR παθογόνα.

IV. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η εφαρμογή των εισπνεόμενων αντιβιοτικών, και ιδιαίτερα της κολιστίνης, έχει ανακτήσει έδαφος τις τελευταίες δεκαετίες καθώς φαίνεται πως επιτυγχάνονται καλύτερες συγκεντρώσεις του φαρμάκου στην εστία της λοίμωξης σε ασθενείς με πνευμονία οφειλόμενη στον αναπνευστήρα, ενώ ταυτόχρονα αποφεύγεται η εμφάνιση συστηματικής τοξικότητας. Η παρούσα μελέτη παρέχει δεδομένα σχετικά με την φαρμακοκινητική της κολιστίνης στον πνεύμονα αλλά και στο πλάσμα, μετά από χορήγηση 3MIU και 5MIU, με τη χρήση νεφελοποιητή παλλόμενου δίσκου, σε ασθενείς με VAP που οφείλεται σε πολυανθεκτικά gram αρνητικά παθογόνα. Από τους ασθενείς λήφθηκαν δείγματα αίματος καθώς και δείγματα βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος μετά από mini-BAL την 1^η, την 4^η και την 8^η ώρα μετά τη χορήγηση του φαρμάκου. Οι συγκεντρώσεις της CMS αλλά και της κολιστίνης (δραστική ουσία) μετρήθηκαν με τη μέθοδο της υγρής χρωματογραφίας υψηλής ακρίβειας σε συνδυασμό με φασματομετρία μάζας (liquid chromatography–tandem mass spectrometry, LC- MS/MS), ενώ η φαρμακοκινητική ανάλυση βασίστηκε σε πληθυσμιακό μοντέλο. Στη μελέτη εντάχθηκαν τρεις ομάδες ασθενών, με 10 ασθενείς η κάθε ομάδα. Η ομάδα Α έλαβε ενδοφλέβια CMS σε συνδυασμό με εισπνεόμενη σε δόση 3MIU, με διάρκεια χορήγησης 30 λεπτών, η ομάδα Β έλαβε μονοθεραπεία με εισπνεόμενη CMS 3MIU, με διάρκεια χορήγησης 30 λεπτών, και η ομάδα Γ έλαβε μονοθεραπεία με εισπνεόμενη CMS 5MIU, με διάρκεια χορήγησης 45 λεπτών. Οι μέσες τιμές των συγκεντρώσεων της κολιστίνης στο πλάσμα ήταν < 1 mg/L μετά την εισπνεόμενη χορήγηση της CMS στις ομάδες που την έλαβαν ως μονοθεραπεία (ομάδα Β και Γ). Οι προβλεπόμενες συγκεντρώσεις της κολιστίνης στο ELF με βάση το φαρμακοκινητικό μοντέλο μετά από 24ωρη χορήγηση 3MIU και 5MIU εισπνεόμενης CMS ήταν 120.4mg/L και 200.7 mg/L, αντίστοιχα. Αποδείχθηκε επίσης πως η συγχορήγηση ενδοφλέβιας CMS (ομάδα Α) επιδρά ελάχιστα στις συγκεντρώσεις της κολιστίνης στο ELF. Τέλος φάνηκε πως μετά την εισπνεόμενη CMS, οι συγκεντρώσεις της κολιστίνης βρίσκονταν συνεχώς πάνω από την τιμή της MIC στην κολιστίνη των υπεύθυνων παθογόνων, ενώ οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα ήταν χαμηλότερες από αυτές που προκαλούν νεφροτοξικότητα. Τα αποτελέσματα αυτά παρέχουν σημαντικά στοιχεία με στόχο την βελτιστοποίηση του δοσολογικού σχήματος της εισπνεόμενης κολιστίνης.

Abstract

There has been accumulating interest in nebulised colistin methanesulfonate (CMS) for the treatment of ventilator-associated pneumonia (VAP). In this study, pulmonary and systemic pharmacokinetics following nebulisation of CMS at a dose of 3 MIU and 5 MIU, using a vibrating mesh nebuliser, for VAP caused by extensively drug-resistant Gram-negative pathogens was assessed. Blood samples and mini-bronchoalveolar lavage (mini-BAL) was performed post-dose at 1, 4 and 8 h. Concentrations of CMS and formed colistin in mini-BAL and plasma were determined by liquid chromatography–tandem mass spectrometry, and pharmacokinetic analysis was conducted using a population approach. The study population included three groups ($n = 10$ per group): (A) intravenous CMS and concomitantly nebulised CMS at a dose of 3 MIU (30 min duration); (B) nebulised CMS at a dose of 3 MIU (30 min duration) as monotherapy; and (C) nebulised CMS 5 MIU (45 min duration) as monotherapy. Mean plasma formed colistin concentrations were < 1 mg/L following CMS nebulisation as monotherapy (groups B and C). Predicted trough concentrations of formed colistin in the epithelial lining fluid (ELF) following 24-h dosing of 3 MIU and 5 MIU nebulised CMS were 120.4 mg/L and 200.7 mg/L, respectively. The model predicted that concomitant intravenous CMS (group A) had minimal impact on the formed colistin concentration in ELF. This study demonstrated high ELF formed colistin concentrations following nebulised CMS (constantly above colistin MICs), while plasma concentrations were lower than those associated with nephrotoxicity. Our results provide important information for optimisation of nebulised colistin therapy.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA, annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2019.
2. World Health Organization (2018) Antibiotic resistance. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>
3. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* (2009) 48:1–12. doi: 10.1086/595011
4. James O. Neill, review on antimicrobial resistance, tackling drug-resistant infections globally (2015). Available online at: https://amr-review.org/sites/default/files/_0.pdf (accessed February 20, 2019)
5. Giamarellou H, Poulakou G. Multidrug-resistant Gram-negative infections: what are the treatment options? *Drugs.* (2009) 69:1879–901
6. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, 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* 2012;18:268-81
7. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America
8. Souli M, Galani I, Giamarellou H. Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe. *Euro Surveill* 2008;13
9. Maslikowska JA, Walker SA, Elligsen M, et al. Impact of infection with extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella* species on outcome and hospitalization costs. *J. Hosp. Infect.* 2016, 2016, 33–41
10. Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, et al. Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). Community-onset bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: Risk factors and prognosis. *Clin. Infect. Dis.* 2010, 2010, 40–48

11. Kang CI, Wi YM, Lee MY, et al. Epidemiology and risk factors of community onset infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* strains. *J. Clin. Microbiol.* 2012, 2012, 312–317.
12. Lee JA, Kang CI, Joo EJ, et al. Epidemiology and clinical features of community-onset bacteremia caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Microb. Drug Resist.* 2011, 2011, 267–273.
13. Chong Y, Shimoda S, Shimono N. Current epidemiology, genetic evolution and clinical impact of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Infect. Genet. Evol.* 2018, 2018, 185–188.
14. Karaiskos I, Giamarellou H. Carbapenem-sparing strategies for ESBL producers: When and how. *Antibiotics* 2020;9:61
15. Cornaglia G, Giamarellou H, Rossolini GM. Metallo- β -lactamases: a last frontier for β -lactams? *Lancet Infect Dis* 2011;11:381-93
16. Karaiskos I, Lagou S, Pontikis K, et al. The "Old" and the "New" antibiotics for MDR Gram-negative pathogens: for whom, when, and how. *Front Public Health* 2019;7:151
17. Tamma PD, Avdic E, Li DX, Dzintars K, Cosgrove SE. Association of Adverse Events With Antibiotic Use in Hospitalized Patients. *JAMA Intern Med.* 2017 Sep 1;177(9):1308-15
18. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Jr., Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis.* 2007 Jan 15;44(2):159-77.
19. Fridkin SK, Baggs J., Fagan R., Magill S., Pollack L.A., Malpiedi P., Slayton R. Vital Signs: Improving Antibiotic Use Among Hospitalized Patients. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63(9):194-200
20. Haque M, Sartelli M, McKimm J, et al. Health care-associated infections - an overview. *Infect Drug Resist* 2018;11:2321–2333

21. Magill SS, O'Leary E, Janelle SJ, et al. Changes in Prevalence of Health Care-Associated Infections in U.S. Hospitals. *N Engl J Med* 2018;379:1732
22. Centers for Disease Control and Prevention .Preventing Healthcare-Associated Infections. Available at: cdc.gov/washington/~cdcatwork/pdf/infections.pdf, accessed 17/4/2018
23. <https://eody.gov.gr/disease/nosokomeiakes-loimoxeis/>
24. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, 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* 2016;63:e61
25. Metersky ML, Wang Y, Klompas M, et al. Trend in Ventilator-Associated Pneumonia Rates Between 2005 and 2013. *JAMA* 2016;316:2427
26. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, et al. Attributable mortality of ventilator associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis* 2013;13:665–671
27. 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* 2010;51 Suppl 1:S120
28. Garrouste-Orgeas M, Chevret S, Arlet G, 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;156:1647
29. Safdar N, Crnich CJ, Maki DG. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. *Respir Care*. 2005;50:725
30. Rello J, Quintana E, Ausina V, et al. Incidence, etiology, and outcome of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Chest*. 1991;100:439.

31. Coffin SE, Klompas M, Classen D, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29 Suppl 1:S31
32. Wu D, Wu C, Zhang S, et al. Risk factors of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Front Pharmacol.* 2019; 10: 482
33. Hortal J, Giannella M, Pérez MJ, et al. Incidence and risk factors for ventilator-associated pneumonia after major heart surgery. *Intensive Care Med.* 2009;35:1518
34. Ranjan N, Chaudhary U, Chaudhry D, et al. Ventilator-associated pneumonia in a tertiary care intensive care unit: Analysis of incidence, risk factors and mortality. *Indian J Crit Care Med.* 2014;18:200
35. Klompas M, Branson R, Eichenwald EC, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35:915-36
36. Manzano F, Fernández-Mondéjar E, Colmenero M, et al. Positive-end expiratory pressure reduces incidence of ventilator-associated pneumonia in nonhypoxemic patients. *Crit Care Med* 2008;36:2225
37. Smulders K, van der Hoeven H, Weers-Pothoff I, et al. A randomized clinical trial of intermittent subglottic secretion drainage in patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 2002;121:858
38. Klompas M, Li L, Kleinman K, et al. Associations Between Ventilator Bundle Components and Outcomes. *JAMA Intern Med* 2016;176:1277
39. Bulger EM, Cuschieri J. Steroids after severe injury: many unanswered questions. *JAMA* 2011;305:1242
40. Klompas M. What is new in the prevention of nosocomial pneumonia in the ICU? *Curr Opin Crit Care* 2017;23:378-384
41. Meduri GU. Diagnosis and differential diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Clin Chest Med* 1995;16:61-93

42. Stefanidis K, Moser J, Vlahos I. Imaging of Diffuse Lung Disease in the Intensive Care Unit Patient. *Radiol Clin North Am* 2020;58:119
43. Wunderink RG, Woldenberg LS, Zeiss J, et al. The radiologic diagnosis of autopsy-proven ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1992;101:458
44. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2018 update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clin Infect Dis* 2018;67(6):e1–e94
45. Dotson RG, Pingleton SK. The effect of antibiotic therapy on recovery of intracellular bacteria from bronchoalveolar lavage in suspected ventilator-associated nosocomial pneumonia. *Chest* 1993;103:541
46. Torres A, Niederman MS, Chastre J, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J* 2017;50(3) Epub 2017 Sep 10
47. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, 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* 2016;63:e61
48. Erb CT, Patel B, Orr JE, et al. Management of Adults with Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13:2258-2260
49. Berton DC, Kalil AC, Teixeira PJ. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014. PMID: 25354013

50. Souweine B, Veber B, Bedos JP, et al. Diagnostic accuracy of protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in nosocomial pneumonia: impact of previous antimicrobial treatments. *Crit Care Med* 1998 Feb;26:236-44
51. Rea-Neto A, Youssef NC, Tuche F, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a systematic review of the literature. *Crit Care* 2008;12(2):R56
52. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf18/K180966.pdf
53. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for healthcare epidemiology of America. *Clin Infect Dis*;2016:62 e51-77 2016
54. Weiner LM, Webb AK, Limbago B, 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, 2011-2014. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016;37:1288
55. Herkel T, Uvizl R, Doubravska L, et al. Epidemiology of hospital acquired pneumonia: Results of a Central European multi-center, prospective, observational study compared with data from the European region. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2016;160:448–455
56. Van Duin D, Doi Y. The global epidemiology of carbapenemase producing Enterobacteriaceae. *Virulence* 2016;11:1–10
57. Codjoe FS, Donkor ES. Carbapenem resistance: a review. *Med Sci (Basel)* 2017;6:1
58. Muscedere JG, Shorr AF, Jiang X, et al. The adequacy of timely empiric antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: an important determinant of outcome. *J Crit Care* 2012;27:322.e7
59. Jung B, Sebbane M, Chanques G, et al. Previous endotracheal aspirate allows guiding the initial treatment of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2009;35:101-7

60. Depuydt P, Benoit D, Vogelaers D, et al. Systematic surveillance cultures as a tool to predict involvement of multidrug antibiotic resistant bacteria in ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2008;34:675-82
61. Kollef MH. Health care-associated pneumonia: perception versus reality. *Clin Infect Dis*. 2009 Dec;49:1875-7
62. Routsis C, Gkoufa A, Arvaniti K, et al. De-escalation of antimicrobial therapy in ICU settings with high prevalence of multidrug-resistant bacteria: a multicentre prospective observational cohort study in patients with sepsis or septic shock. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75:3665-3674
63. Kollef MH, Micek ST. Strategies to prevent antimicrobial resistance in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2005; 33:1845–1853
64. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62: e51-77
65. Daikos GL, Tsaousi S, Tzouvelekis LS, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:2322–8
66. Garnacho-Montero J, Dimopoulos G, Poulakou G, et al. European society of intensive care medicine. Task force on management and prevention of *Acinetobacter baumannii* infections in the ICU. *Intensive Care Med* 2015;41:2057–75
67. Tzouvelekis LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, et al. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. *Clin Microbiol Rev* 2012;25:682–70
68. Tumbarello M, Trecarichi EM, De Rosa FG, et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70:2133–43

69. Hirsch EB, Guo B, Chang KT, et al. Assessment of antimicrobial combinations for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *J Infect Dis* 2013; 207:786–93
70. Le J, McKee B, Srisupha-Olarn W, Burgess DS. In vitro activity of carbapenems alone and in combination with amikacin against KPC producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Clin Med Res* 2011;3:106–10
71. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST Clinical MIC Breakpoints. Available online at: www.eucast.org. (accessed February 07, 2019)
72. Clinical Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 28th Informational Supplement M100. Wayne, PA: CLSI (2018)
73. Roger C, Nucci B, Molinari N, et al. Standard dosing of amikacin and gentamicin in critically ill patients results in variable and subtherapeutic concentrations. *Int J Antimicrob Agents* 2015;46:21–7
74. De Montmollin E, Bouadma L, Gault N, et al. Predictors of insufficient amikacin peak concentration in critically ill patients receiving a 25mg/kg total body weight regimen. *Intensive Care Med* 2014;40:998–1005
75. Galvez R, Luengo C, Cornejo R, et al. Higher than recommended amikacin loading doses achieve pharmacokinetic targets without associated toxicity. *Int J Antimicrob Agents* 2011;38:146–51
76. Taccone FS, Laterre PF, Spapen H, et al. Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care* 2010;14:R53.
77. Burdet C, Pajot O, Couffignal C, et al. Population pharmacokinetics of single-dose amikacin in critically ill patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:75–83
78. Parker SL, Frantzeskaki F, Wallis SC, et al. Population pharmacokinetics of fosfomycin in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:6471–6

79. Wistrand-Yuen P, Olsson A, Skarp KP, et al. Evaluation of polymyxin B in combination with 13 other antibiotics against carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in time-lapse microscopy and time-kill experiments. *Clin Microbiol Infect* 2020. pii: S1198-743X(20)30149-X
80. Karaiskos I, Giamarellou H. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative pathogens: current and emerging therapeutic approaches. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:1351-70.
81. Karaiskos I, Souli M, Galani I, Giamarellou H. Colistin: still a lifesaver for the 21st century? *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2017;13:59-71
82. Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, 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 Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy*. 2019;39:10-39
83. Bergen PJ, Li J, Rayner CR, et al. Colistin methanesulfonate is an inactive prodrug of colistin against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:1953-8
84. Li J, Nation RL, Turnidge JD, et al. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis* 2006;6:589-601
85. 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;138:1333-9
86. Bassetti M, De Waele JJ, Eggimann P, Preventive and therapeutic strategies in critically ill patients with highly resistant bacteria. *Intensive Care Med*. 2015;41:776-95
87. Karaiskos I, Friberg LE, Pontikis K, et al. Colistin population pharmacokinetics after application of a loading dose of 9 MU colistin methanesulfonate in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:7240–48

88. Nation RL, Garonzik SM, Thamlikitkul V, et al. Dosing guidance for intravenous colistin in critically-ill patients. *Clin Infect Dis* 2017;64:565–71
89. Dalfino L, Puntillo F, Ondok MJ, 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* 2015;61:1771–7
90. Nation RL, Garonzik SM, Li J, et al. Updated US and european dose recommendations for intravenous colistin: how do they perform? *Clin Infect Dis* 2016;62:552–8
91. Bassetti M, Giacobbe DR, Giamarellou H, et al. Critically Ill patients study group of the european society of clinical microbiology and infectious disease (ESCMID); Hellenic Society of Chemotherapy (HSC) and Società Italiana di Terapia Antinfettiva (SITA). Management of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infections. *Clin Microbiol Infect* 2018;24:133–44
92. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K.pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis* 2012;55:943–50
93. Bulik CC, Nicolau DP. Double-carbapenem therapy for carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:3002–4
94. Giamarellou H, Galani L, Baziaka F, Karaiskos I. Effectiveness of a double-carbapenem regimen for infections in humans due to carbapenemase producing pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:2388–90
95. Oliva A, Scorzolini L, Castaldi D, et al. Double-carbapenem regimen, alone or in combination with colistin, in the treatment of infections caused by carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* (CR-Kp). *J Infect* 2017;74:103–6
96. Souli M, Karaiskos I, Masgala A, et al. Double-carbapenem combination as salvage therapy for untreatable infections by KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017;36:1305–15

97. Karaikos I, Galani I, Souli M, Giamarellou H. Novel β -lactam- β -lactamase inhibitor combinations: expectations for the treatment of carbapenem resistant Gram-negative pathogens. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2019;15:133–49
98. Sader HS, Castanheira M, Flamm RK. Antimicrobial activity of ceftazidime-avibactam when tested against gram-negative bacteria isolated from patients hospitalized with pneumonia in United States medical centers (2011-2015). *Antimicrob Agents Chemother* 2017;AAC.02083-16
99. Castanheira M, Rhomberg PR, Flamm RK, et al. Effect of the β lactamase inhibitor vaborbactam combined with meropenem against serine carbapenemase-producing enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:5454–5458
100. Bassetti M, Peghin M, Carnelutti A, et al. How should we treat HAP/VAP caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae? *Semin Respir Crit Care Med* 2017;38:301-310
101. Website of European Medicines Agency. (2019). Available online at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vabomere#authorisationdetails-section> (accessed March 14, 2019)
102. Wunderink RG. Point: Should inhaled antibiotic therapy be routinely used for the treatment of bacterial lower respiratory tract infections in the ICU setting? Yes. *Chest* 2017;151(04): 737–739
103. Doi Y. Treatment options for carbapenem-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis*. 2019;69:S565-S575
104. Smith JR, Rybak JM, Claeys KC. Imipenem-Cilastatin-Relebactam: A Novel β -lactam- β -Lactamase inhibitor combination for the treatment of multidrug-resistant gram-negative infections. *Pharmacotherapy*. 2020;40:343-356
105. Luyt CE, Brechot N, Combes A, et al. Delivering antibiotics to the lungs of patients with ventilator-associated pneumonia: an update. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013;11:511-521

106. Wood GC. Aerosolized antibiotics for treating hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011;9:993-1000
107. Mojoli F, Iotti GA, Imberti R, et al. The importance of protecting the mechanical ventilator during colistin methanesulfonate nebulization. *Intensive Care Med* 2013;39:535–536
108. Ehrmann S, Chastre J, Diot P, et al. Nebulized antibiotics in mechanically ventilated patients: a challenge for translational research from technology to clinical care. *Ann Intensive Care*. 2017;7:78
109. Poulakou G, Siakallis G, Tsiodras S, et al. Nebulized antibiotics in mechanically ventilated patients: roadmap and challenges. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017;15:211-229
110. Montgomery AB, Pitlick WH, Nardella P, et al. Sputum concentrations and systemic pharmacokinetics of aerosolized tobramycin (Tobi) in diseased lungs. *Respir Drug Deliv* 2000;1:19–24
111. Boe J, Dennis JH, O'Driscoll BR, et al. Adaptations of the European Respiratory Society guidelines by the Aerosol Therapy Group of the French Lung Society on the use of aerosol therapy through nebulization. *Rev Mal Respir*. 2004;21:1033–8
112. Rouby JJ, Bouhemad B, Monsel A, et al. the Nebulized Antibiotics Study Group. Aerosolized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: lessons from experimental studies. *Anesthesiology* 2012; 117:1364–1380
113. Rello J, Solé-Lleonart C, Rouby JJ, et al. Use of nebulized antimicrobials for the treatment of respiratory infections in invasively mechanically ventilated adults: a position paper from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Microbiol Infect* 2017;23:629-639
114. Rouby JJ, Bouhemad, Monsel A, et al. Aerosolized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: lessons from experimental studies. *Anesthesiology* 2012;117:1364-80

115. Bassetti M, Luyt CE, Nicolau DP, et al. Characteristics of an ideal nebulized antibiotic for the treatment of pneumonia in the intubated patient. *Ann Intensive Care* 2016;6:35
116. Rouby JJ, Sole-Lleonart C, Rello J; European Investigators Network for Nebulized Antibiotics in Ventilator-associated Pneumonia. Ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: understanding nebulization of aminoglycosides and colistin. *Intensive Care Med* 2020 Apr;46:766-770
117. Rao N, Kadrichu N, Ament B. Application of a droplet evaporation model to aerodynamic size measurement of drug aerosols generated by a vibrating mesh nebulizer. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2010;23:295–302
118. Ehrmann S, Luyt CE. Optimizing aerosol delivery of antibiotics in ventilated patients. *Curr Opin Infect Dis* 2020;33:197-204
119. Quon BS, Goss CH, Ramsey BW. Inhaled antibiotics for lower airway infections. *Ann Am Thorac Soc.* 2014 Mar;11(3):425-34
120. Panidis D, Markantonis SL, Boutzouka E et al. Penetration of gentamicin into the alveolar lining fluid of critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2005; 128: 545–52
121. Ehrmann S, Roche-Campo F, Bodet-Contentin L et al. Aerosol therapy in intensive and intermediate care units: prospective observation of 2808 critically ill patients. *Intensive Care Med* 2016; 42: 192–201
122. Shalini WS, Yapa JL, Kashyap P, 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;58:2570–2579
123. Imberti R, Cusato M, Villani P, et al. Steady-state pharmacokinetics and BAL concentration of colistin in critically ill patients after IV colistin methanesulfonate administration. *Chest* 2010;138:1333–1339

124. Luyt CE, Combes A, Nieszkowska A, et al. Aerosolized antibiotics to treat ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2009;22:154-158.
125. Korbila IP, Michalopoulos A, Rafailidis PI, et al. 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; 16: 1230-1236.
126. Doshi NM, Cook CH, Mount KL, et al. Adjunctive aerosolized colistin for multidrug-resistant gram-negative pneumonia in critically ill: a retrospective study. *BMC Anesthesiol* 2013;13:45.
127. Tumbarello M, De Pascale G, Treccarichi EM, 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;144:1768-1775.
128. 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;43:527-33.
129. Liu D, Zhang J, Liu HX, et al. 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;46:603-609
130. Lu Q, Luo R, Bodin L, Yang J, et al. Efficacy of high-dose nebulized colistin in ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Anesthesiology*. 2012 ;117:1335-47
131. Abdellatif S, Trifi A, Daly F, et al. Efficacy and toxicity of aerosolized colistin in ventilator-associated pneumonia: a prospective, randomized trial. *Ann Intensive Care* 2016;6:26

132. Jang JY, Kwon HY, Choi EH, et al. Efficacy and toxicity of high-dose nebulized colistin for critically ill surgical patients with ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Crit Care* 2017;40:251-256
133. Vardakas KZ, Voulgaris GL, Samonis G, et al. Inhaled colistin monotherapy for respiratory tract infections in adults without cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;51:1-9
134. Athanasa ZE, Markantonis SL, Fousteri MZ, et al. Pharmacokinetics of inhaled colistimethate sodium in mechanically-ventilated critically ill patients. *Intensive Care Med* 2012;38(11): 1179-1186
135. Boisson M, Jacobs M, Grégoire N, 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;58:7331-9
136. Boisson M, Gregoire N, Cormier M, et al. Pharmacokinetics of nebulized colistin methanesulfonate in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:2607-2612
137. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia:2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America and American thoracic society. *CID* 2016;63:575-582
138. Montgomery AB, Vallance S, Abuan T, et al. A randomized double-blind placebo-controlled dose-escalation phase 1 study of aerosolized amikacin and fosfomycin delivered via the PARI investigational eFlow® inline nebulizer system in mechanically ventilated patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2014;27:441-8
139. Trapnell BC, McColley SA, Kissner DG, et al. Fosfomycin/tobramycin for inhalation in patients with cystic fibrosis with *Pseudomonas* airway infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:171–178

140. Kollef MH, Ricard JD, Roux D, et al. A randomized trial of the amikacin fosfomycin inhalation system for the adjunctive therapy of Gram-negative ventilator-associated pneumonia: IASIS Trial. *Chest*. 2016
141. Wood GC, Boucher BA, Croce MA, et al. Aerosolized ceftazidime for prevention of ventilator-associated pneumonia and drug effects on the proinflammatory response in critically ill trauma patients. *Pharmacotherapy* 2002;22:972–982. 80
142. Claridge JA, Edwards NM, Swanson J, et al. Aerosolized ceftazidime prophylaxis against ventilator-associated pneumonia in high risk trauma patients: results of a double-blind randomized study. *Surg Infect (Larchmt)* 2007;8(1):83–90
143. Horianopoulou M, Kanellopoulou M, Paraskevopoulos I, et al. Use of inhaled ampicillin-sulbactam against multi-resistant *Acinetobacter baumannii* in bronchial secretions of intensive care unit patients. *Clin Microbiol Infect* 2004 ;10:85–86
144. Kollef MH, Hamilton CW, Montgomery AB. Aerosolized antibiotics: do they add to the treatment of pneumonia? *Curr Opin Infect Dis* 2013 ;26:538-44
145. Li J, Nation RL, Turnidge JD, et al. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis*. 2006 Sep;6(9):589-601. Review
146. Bergen PJ, Li J, Rayner CR, et al. Colistin methanesulfonate is an inactive prodrug of colistin against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:1953-8
147. Nation RL, Li J, Cars O, et al. Consistent global approach on reporting of colistin doses to promote safe and effective use. *Clin Infect Dis* 2014;58:139-41
148. Nation RL, Li J, Cars O, et al. Framework for optimisation of the clinical use of colistin and polymyxin B: the Prato polymyxin consensus. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:225-34
149. Hancock RE, Chapple DS. Peptide antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1317-23. Review

150. Deris ZZ, Akter J, Sivanesan S, et al. A secondary mode of action of polymyxins against Gram-negative bacteria involves the inhibition of NADH-quinone oxidoreductase activity. *J Antibiot (Tokyo)*. 2014;67:147-51
151. Gough M, Hancock RE, Kelly NM. Antiendotoxin activity of cationic peptide antimicrobial agents. *Infect Immun*. 1996;64:4922-7
152. Ronco C, Klein DJ. Polymyxin B hemoperfusion: a mechanistic perspective. *Crit Care* 2014J;18:309. Review
153. Galani I, Kontopidou F, Souli M, et al. Colistin susceptibility testing by Etest and disk diffusion methods. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31:434-9
154. Hindler JA, Humphries RM. Colistin MIC variability by method for contemporary clinical isolates of multidrug-resistant Gramnegative bacilli. *J Clin Microbiol* 2013;51:1678–84
155. Dafopoulou K, Zarkotou O, Dimitroulia E, et al. Comparative evaluation of colistin susceptibility testing methods among carbapenem-nonsusceptible *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:4625–30
156. Matuschek E, Åhman J, Webster C, et al. Antimicrobial susceptibility testing of colistin - evaluation of seven commercial MIC products against standard broth microdilution for *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter* spp. *Clin Microbiol Infect* 2018;24:865-870
157. Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, 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 Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy* 2019;39:10-39
158. 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;45:781–5
159. 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
160. Poudyal A, Howden BP, Bell JM, et al. In vitro pharmacodynamics of colistin against multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62:1311–8
161. Grégoire N, Aranzana-Climent V, Magréault S et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of colistin. *Clin Pharmacokinet.* 2017 ;56:1441-1460
162. 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;35:117-23
163. Dudhani RV, Turnidge JD, Nation RL, Li J. fAUC/MIC is the most predictive pharmacokinetic/pharmacodynamic index of colistin against in murine thigh and lung infection models. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:1984-90
164. Bulitta JB, Yang JC, Yohonn L, 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;54:2051-62
165. Plachouras D, Giamarellos-Bourboulis EJ, Kentepozidis N, et al. In vitro post antibiotic effect of colistin on multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;57:419-22
166. Sheng W-H, Wang J-T, Li S-Y, 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;70:380–6

167. Yang H, Lv N, Hu L, et al. In vivo activity of vancomycin combined with colistin against multidrug-resistant strains of *Acinetobacter baumannii* in a *Galleria mellonella* model. *Infect Dis* 2016;48:189–94
168. Leite GC, Oliveira MS, Perdigão-Neto LV, et al. Antimicrobial combinations against pan-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates with different resistance mechanisms. *PloS One*. 2016;11:e0151270.
169. Oleksiuk LM, Nguyen MH, Press EG, et al. In vitro responses of *Acinetobacter baumannii* to two- and three-drug combinations following exposure to colistin and doripenem. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:1195–9.
170. Vidailiac C, Benichou L, Duval RE. In vitro synergy of colistin combinations against colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Klebsiella pneumoniae* isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:4856–61
171. Tangden T, Hickman RA, et al. Evaluation of double- and triple-antibiotic combinations for VIM- and NDM-producing *Klebsiella pneumoniae* by in vitro time-kill experiments. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:1757–62
172. Fan B, Guan J, Wang X, et al. Activity of colistin in combination with meropenem, tigecycline, fosfomycin, fusidic acid, rifampin or sulbactam against extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a murine thigh-infection model. *PLoS One*. 2016;11:e0157757.
173. Michail G, Labrou M, Pitiriga V, et al. Activity of tigecycline in combination with colistin, meropenem, rifampin, or gentamicin against KPC producing Enterobacteriaceae in a murine thigh infection model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:6028–33
174. Demiraslan H, Dinc G, Ahmed SS, et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* sepsis in corticosteroid receipt mice: tigecycline or colistin monotherapy versus tigecycline/colistin combination. *J Chemother*. 2014;26:276–81
175. Lenhard JR, Nation RL, Tsuji BT. Synergistic combinations of polymyxins. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;48:607–13

176. 32. Li J, Milne RW, Nation RL, et al. Simple method for assaying colistin methanesulfonate in plasma and urine using high-performance liquid chromatography. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:3304–3307
177. Nation RL, Velkov T, Li J. Colistin and polymyxin B: peas in a pod, or chalk and cheese? *Clin Infect Dis* 2014;59:88-94
178. Li J, Milne RW, Nation RL, et al. Use of high-performance liquid chromatography to study the pharmacokinetics of colistin sulfate in rats following intravenous administration. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1766-70
179. Couet W, Gregoire N, Gobin P, et al. Pharmacokinetics of colistin and colistimethate sodium after a single 80-mg intravenous dose of CMS in young healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89:875–9
180. Mohamed AF, Karaiskos I, Plachouras D, et al. Application of a loading dose of colistin methanesulphonate in critically ill patients: population pharmacokinetics, protein binding, and prediction of bacterial kill. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:4241–9
181. Azad MA, Huang JX, Cooper MA, et al. Structure-activity relationships for the binding of polymyxins with human alpha-1-acid glycoprotein. *Biochem Pharmacol*. 2012;84:278–91
182. Strenger V, Gschliesser T, Grisold A, et al. Orally administered colistin leads to colistin resistant intestinal flora and fails to prevent faecal colonisation with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteria in hospitalised newborns. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;37:67–9. 104
183. Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, 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;55:3284–94. 105

184. Gregoire N, Mimos O, Megarbane B, et al. New colistin population pharmacokinetic data in critically ill patients suggesting an alternative loading dose rationale. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:7324–30
185. 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
186. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Polymyxinbased products. 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Polymyxin_31/WC500179664.pdf. Accessed 23 March 2017
187. Nation RL, Garonzik SM, Li J, et al. Updated US and European dose recommendations for intravenous colistin: how do they perform? *Clin Infect Dis.* 2016;62(5):552–8
188. Yapa SWS, Li J, Patel K, 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;58:2570–9
189. Benítez-Cano A, de Antonio-Cuscó M, Luque S, et al. Systemic pharmacokinetics and safety of high doses of nebulized colistimethate sodium in critically ill patients with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74:3268-3273
190. Markantonis SL, Markou N, Fousteri M, et al. Penetration of colistin into cerebrospinal fluid. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 ;53:4907-10
191. Imberti R, Cusato M, Accetta G, et al. Pharmacokinetics of colistin in cerebrospinal fluid after intraventricular administration of colistin methanesulfonate. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:4416-21. doi: 10.1128/AAC.00231-12

192. Karaiskos I, Galani L, Baziaka F, et al. 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
193. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. *Clin Infect Dis*. 2017;64:e34-e65
194. Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care*. 2006;10:R27
195. Phe K, Johnson ML, Palmer HR, et al. Validation of a model to predict the risk of nephrotoxicity in patients receiving colistin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:6946–8
196. Deryke CA, Crawford AJ, Uddin N, et al. Colistin dosing and nephrotoxicity in a large community teaching hospital. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:4503–5
197. Kelesidis T, Falagas ME. The safety of polymyxin antibiotics. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14:1687–701
198. Sirijatuphat R, Limmahakhun S, Sirivatanauksorn V, et al. Preliminary clinical study of the effect of ascorbic acid on colistin-associated nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59:3224–32
199. Cheng CY, Sheng WH, Wang JT, et al. Safety and efficacy of intravenous colistin (colistin methanesulphonate) for severe multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2010 Mar;35:297-300
200. Spapen HD, Honore PM, Gregoire N, et al. Convulsions and apnoea in a patient infected with New Delhi metallo-beta-lactamase-1 *Escherichia coli* treated with colistin. *J Infect*. 2011;63:468–70
201. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jiménez-Jiménez FJ, et al. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP)

- with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clin Infect Dis.* 2003;36:1111-8
202. Antoniu SA, Cojocaru I. Inhaled colistin for lower respiratory tract infections. *Expert Opin Drug Deliv.* 2012;9:333–42.
203. Gurjar M. Colistin for lung infection: an update. *J Intensive Care.* 2015;3:3
204. Leong KW, Ong S, Chee HL, et al. Hypersensitivity pneumonitis due to high-dose colistin aerosol therapy. *Int J Infect Dis.* 2010;14:e1018-9
205. Bargiacchi O, De Rosa FG. Intrathecal or intraventricular colistin: a review. *Infez Med.* 2016;24(1):3–11
206. Palmer LB, Smaldone GC. Reduction of bacterial resistance with inhaled antibiotics in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:1225-1233
207. Flournoy DJ, Reinert RL, Bell-Dixon C, et al. Increasing antimicrobial resistance in gram-negative bacilli isolated from patients in intensive care units. *Am J Infect Control* 2000;28:244-250
208. Vardakas KZ, Mavroudis AD, Georgiou M, et al. Intravenous plus inhaled versus intravenous colistin monotherapy for lower respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2018;76:321-327
209. Bialvaei AZ, Samadi Kafil H. Colistin, mechanisms and prevalence of resistance. *Curr Med Res Opin.* 2015;31:707–21
210. Park YK, Choi JY, Shin D, et al. Correlation between overexpression and amino acid substitution of the PmrAB locus and colistin resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents.* 2011;37:525–30
211. Gunn JS. The Salmonella PmrAB regulon: lipopolysaccharide modifications, antimicrobial peptide resistance and more. *Trends Microbiol.* 2008;16:284–90
212. Kim SY, Choi HJ, Ko KS. Differential expression of twocomponent systems, pmrAB and phoPQ, with different growth phases of *Klebsiella pneumoniae* in the presence or absence of colistin. *Curr Microbiol.* 2014;69:37–41

213. Raetz CR, Guan Z, Ingram BO, et al. Discovery of new biosynthetic pathways: the lipid A story. *J Lipid Res.* 2009;50(Suppl):S103–8
214. Fernandez L, Jenssen H, Bains M, et al. The two-component system CprRS senses cationic peptides and triggers adaptive resistance in *Pseudomonas aeruginosa* independently of ParRS. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:6212–22.
215. McPhee JB, Bains M, Winsor G, et al. Contribution of the PhoP-PhoQ and PmrAPmrB two-component regulatory systems to Mg²⁺-induced gene regulation in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bacteriol.* 2006;188:3995–4006
216. Beceiro A, Llobet E, Aranda J, et al. Phosphoethanolamine modification of lipid A in colistin-resistant variants of *Acinetobacter baumannii* mediated by the pmrAB two-component regulatory system. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:3370–9.
217. Snitkin ES, Zelazny AM, Gupta J, et al. Genomic insights into the fate of colistin resistance and *Acinetobacter baumannii* during patient treatment. *Genome Res.* 2013;23:1155–62
218. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, 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;16:161–8
219. Schwarz S, Johnson AP. Transferable resistance to colistin: a new but old threat. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71:2066–70
220. Moffatt JH, Harper M, Harrison P, et al. Colistin resistance in *Acinetobacter baumannii* is mediated by complete loss of lipopolysaccharide production. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:4971–7. 57
221. Li J, Rayner CR, Nation RL, et al. Heteroresistance to colistin in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:2946–50
222. Lee JY, Park YK, Chung ES, et al. Evolved resistance to colistin and its loss due to genetic reversion in *Pseudomonas aeruginosa*. *Sci Rep.* 2016;06:25543

223. Galani I, Karaikos I, Karantani I, et al. Epidemiology and resistance phenotypes of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece, 2014 to 2016. *Euro Surveill.* 2018;23
224. Falagas ME, Skolidis T, Vardakas KZ, et al. Activity of cefiderocol (S-649266) against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria collected from inpatients in Greek hospitals. Hellenic Cefiderocol Study Group. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72:1704-1708
225. Kazmierczak KM, de Jonge BLM, Stone GG, et al. In vitro activity of ceftazidime/avibactam against isolates of *Enterobacteriaceae* collected in European countries: INFORM global surveillance 2012-15. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73:2782-2788
226. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, et al. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infectious Diseases* 2014;14:13
227. File TM, Jr, Srinivasan A, Bartlett JG. Antimicrobial Stewardship: patients over process. *Clin Infect Dis* 2014;59(Suppl 3):S93-S192
228. Ιατρικός Οδηγός, Η ορθολογική επιλογή αντιμικροβιακής θεραπείας για τον νοσηλευόμενο ασθενή, Ελληνική Εταιρεία Χημειοθεραπείας, Αθήνα 2017, <https://eex.org.gr/wp-content/uploads/2019/07/guide-2017-eex.pdf>
229. Characteristics of population with normal serum creatinine impaired renal function and: the validation of a MDRD formula in a healthy general population. Kang YS, Han KH, Han SY, Kim HK, Cha DR. *Clin Nephrol.* 2005;63:258-66. doi: 10.5414/cnp63258
230. Bauer RJ. NONMEM tutorial part I: description of commands and options, with simple examples of population analysis. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2019 2019;8:525–37

231. Keizer RJ, Karlsson MO, Hooker A. Modeling and simulation workbench for NONMEM: tutorial on Pirana, PsN, and Xpose. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2013;2:e50
232. Kowser Miah MHS I, Gamal Feturi F, Alshabi A, Raman Venkataramanan R. *Clinical Pharmacy Education, Practice and Research*. 2019. Elsevier Inc.; [409-23]
233. Wang L, Wirth V, Chen K, Wang J, Thompson P, Roberts K, et al. Investigation of polymyxin B and colistin binding to lung surfactant. The Australasian Pharmaceutical Science Association (APSA) Annual Conference; 2–5 December Melbourne, VIC, Australia. Monash University; 2019. [abstract 211]
234. Lin YW, Zhou QT, Cheah SE, Zhao J, Chen K, Wang J, et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of pulmonary delivery of colistin against *Pseudomonas aeruginosa* in a mouse lung infection model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61:e02025 -16
235. Tam A, Wadsworth S, Dorscheid D, Man SF, Sin DD. The airway epithelium: more than just a structural barrier. *Ther Adv Respir Dis* 2011;5:255–73
236. Schwameis R, Erdogan-Yildirim Z, Manafi M, Zeitlinger MA, Strommer S, Sauermann R. Effect of pulmonary surfactant on antimicrobial activity in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:5151–4
237. Huang JX, Blaskovich MA, Pelingon R, Ramu S, Kavanagh A, Elliott AG, et al. Mucin binding reduces colistin antimicrobial activity. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:5925–31
238. Landersdorfer CB, Nguyen TH, Lieu LT, Nguyen G, Bischof RJ, Meeusen EN, et al. Substantial targeting advantage achieved by pulmonary administration of colistin methanesulfonate in a large-animal model. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;61:e01934 -16
239. Kristoffersson AN, Rognås V, Brill MJE, Dishon-Benattar Y, Durante-Mangoni E, Daitch V, et al. Population pharmacokinetics of colistin and the relation to survival in

critically ill patients infected with colistin susceptible and carbapenem-resistant bacteria. *Clin Microbiol Infect* 2020;26:1644–5

240. European Medicines Agency (EMA) Assessment report. Polymyxin-based products. EMA; 2015. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/assessment-report-article-53-procedure-polymyxin-based-products_en.pdf [accessed 2 February 2022]
241. Fernandes CA, Vanbever R. Preclinical models for pulmonary drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv* 2009;6:1231–45
242. Nation RL, Forrest A. Clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics and toxicodynamics of polymyxins: implications for therapeutic use. *Adv Exp Med Biol* 2019;1145:219–49
243. Rowland M, Tozer TN. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics: concepts and applications. 4th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health/Lippincott William & Wilkins; 2011
244. Forrest A, Garonzik SM, Thamlikitkul V, Giamarellos-Bourboulis EJ, Paterson DL, Li J, Silveira FP, et al. Pharmacokinetic/toxicodynamic analysis of colistin-associated acute kidney injury in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61:e01367 -17
245. Luyt CE, Hékimian G, Bréchet N, Chastre J. Aerosol therapy for pneumonia in the intensive care unit. *Clin Chest Med* 2018;39:823–36
246. *Pharmaceutics* 2019;11:459. [43] Rouby JJ, Monsel A. Nebulized antibiotics: epithelial lining fluid concentrations overestimate lung tissue concentrations. *Anesthesiology* 2019;131:229–32
247. Sunder S, Jayaraman R, Mahapatra HS, Sathi S, Ramanan V, Kanchi P, et al. Estimation of renal function in the intensive care unit: the covert concepts brought to light. *J Intensive Care* 2014;2:31