

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ  
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΙΑ» 2019-2021**

Κολιστίνη/φωσφομυκίνη: παραδείγματα  
αναγέννησης παλαιών αντιβιοτικών για  
νοσοκομειακή χρήση

Δρόσος Καραγεωργόπουλος, MD, PhD, MPH  
Παθολόγος – Λοιμωξιολόγος, Επιμελητής Α΄  
Δ΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική,  
Π.Γ.Ν. «Αττικον»

Χαϊδάρη, 07-10-2019

## 33000 people die every year due to infections with antibiotic-resistant bacteria

news story

6 Nov 2018

# Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis

*Alessandro Cassini, Liselotte Diaz Högberg, Diamantis Plachouras, Annalisa Quattrocchi, Ana Hoxha, Gunnar Skov Simonsen, Mélanie Colomb-Cotinat, Mirjam E Kretzschmar, Brecht Devleeschauwer, Michele Cecchini, Driss Ait Ouakrim, Tiago Cravo Oliveira, Marc J Struelens, Carl Suetens, Dominique L Monnet, and the Burden of AMR Collaborative Group\**

# Antimicrobial Resistance burden, EU/EEA, 2015

- N of Resistant infections      671.689
  - HCAI      63.5%
- Overall Infections ↑x 2.5 since 2007
- Similar DALYs to the **combined burden** of
  - **HIV, influenza, and tuberculosis**
  - in the same year in the EU and EAA

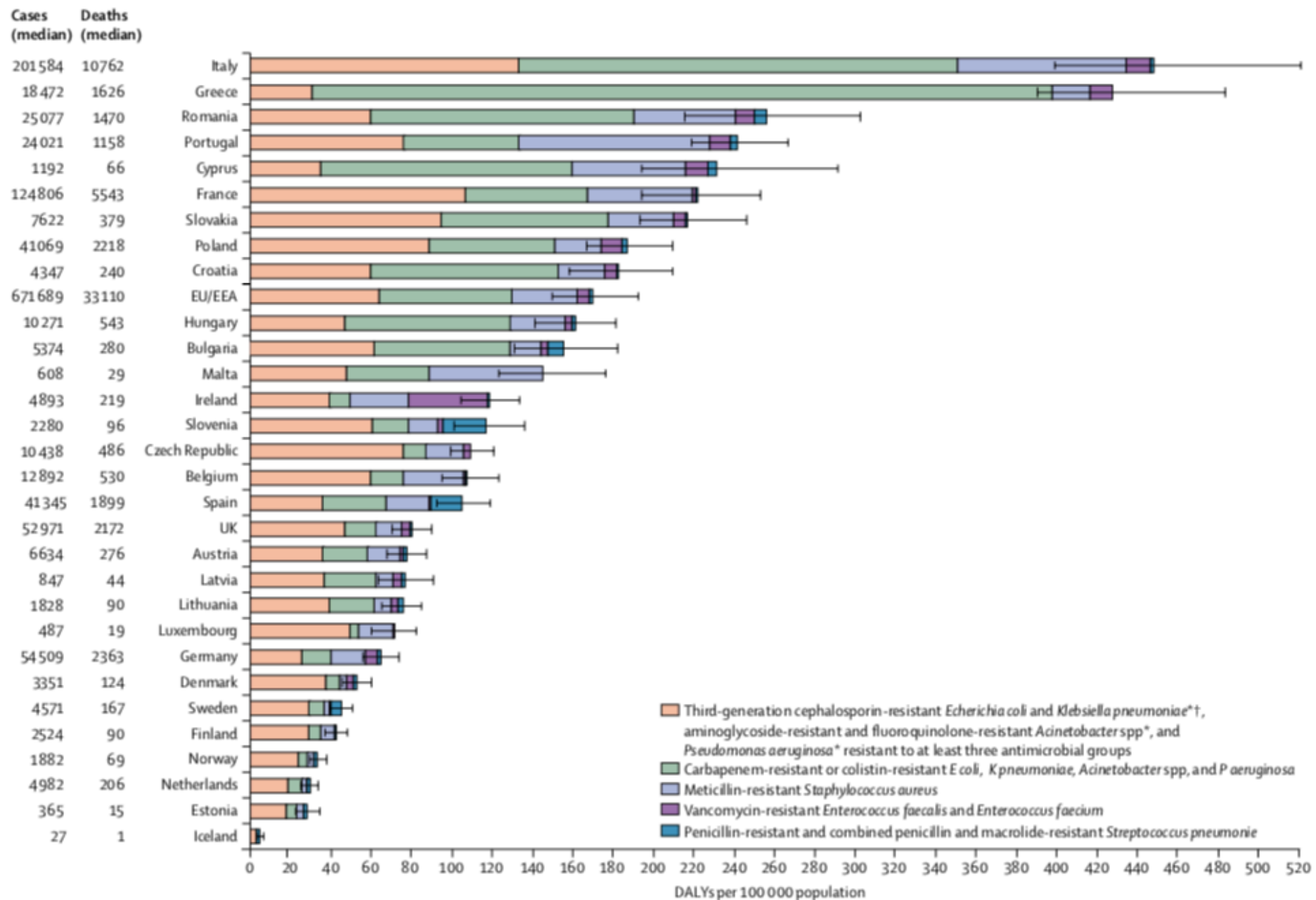


Figure 3: Burden of infections with antibiotic-resistant bacteria in DALYs, EU and European Economic Area, 2015

# «Επανακάλυψη» παλαιών αντιβιοτικών έναντι των σύγχρονων πολυανθεκτικών βακτηρίων



## A new strategy to fight antimicrobial resistance: the revival of old antibiotics

*Nadim Cassir<sup>1,2\*</sup>, Jean-Marc Rolain<sup>1</sup> and Philippe Brouqui<sup>1,2\*</sup>*

- Περιορισμένη ανάπτυξη νέων αντιβιοτικών
- Μειωμένη χρήση ορισμένων παλαιών αντιβιοτικών επί δεκαετίες → διατήρηση αντιμικροβιακής δραστηριότητας
- Η κλινική ανάπτυξη και έγκριση τους έγινε χωρίς τις σύγχρονες απαιτήσεις/προδιαγραφές
- Τοξικότητα για ορισμένα σημαντική

# Πρωτοπόρες ανασκοπήσεις της ήδη υπάρχουσας «θαμμένης» γνώσης για τις Πολυμυξίνες, 2005-2006

INVITED ARTICLE

REVIEWS OF ANTI-INFECTIVE AGENTS

Louis D. Saravolatz, Section Editor

## Colistin: The Revival of Polymyxins for the Management of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections

Matthew E. Falagas<sup>1,2,3</sup> and Sofia K. Kasiakou<sup>1</sup>

Clinical Infectious Diseases 2005;40:1333–41

---

## Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections

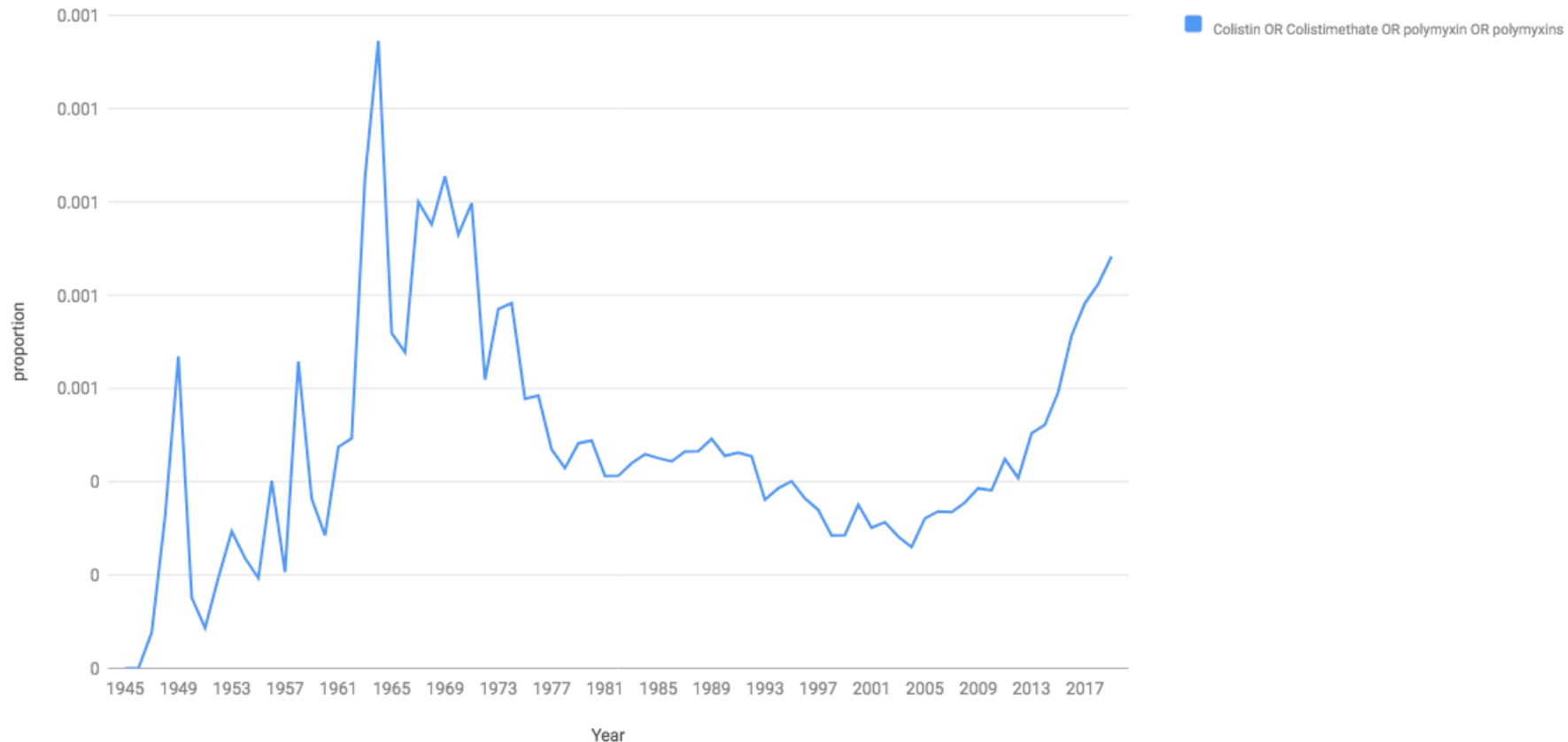
*Jian Li, Roger L Nation, John D Turnidge, Robert W Milne, Kingsley Coulthard, Craig R Rayner, David L Paterson*

*Lancet Infect Dis 2006; 6:  
589–601*

# Αναλογία άρθρων για τις Πολυμυξίνες στο PubMed κατά το πέρασμα των ετών

Proportion of citations in PubMed

proportion for each search by year, 1945 to 2019



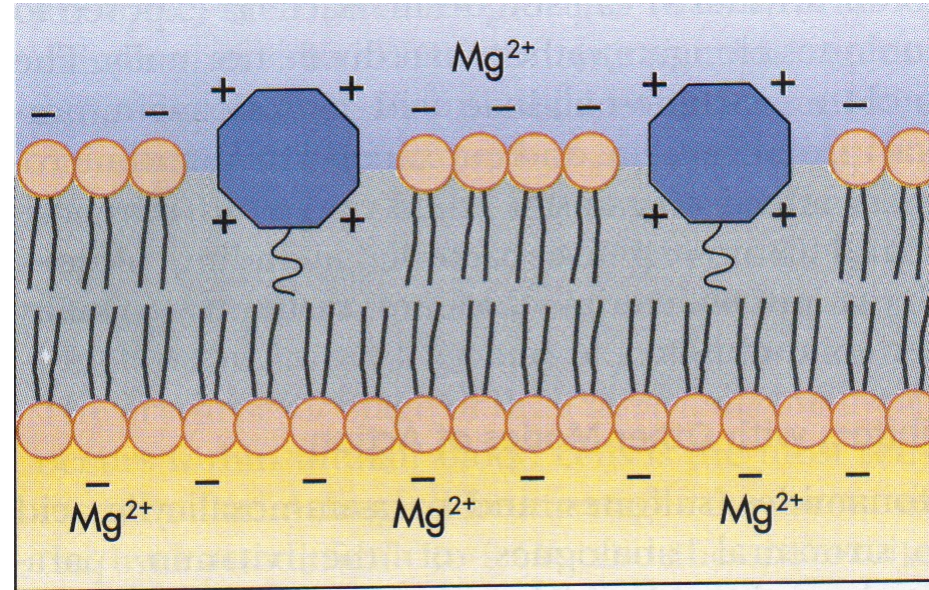
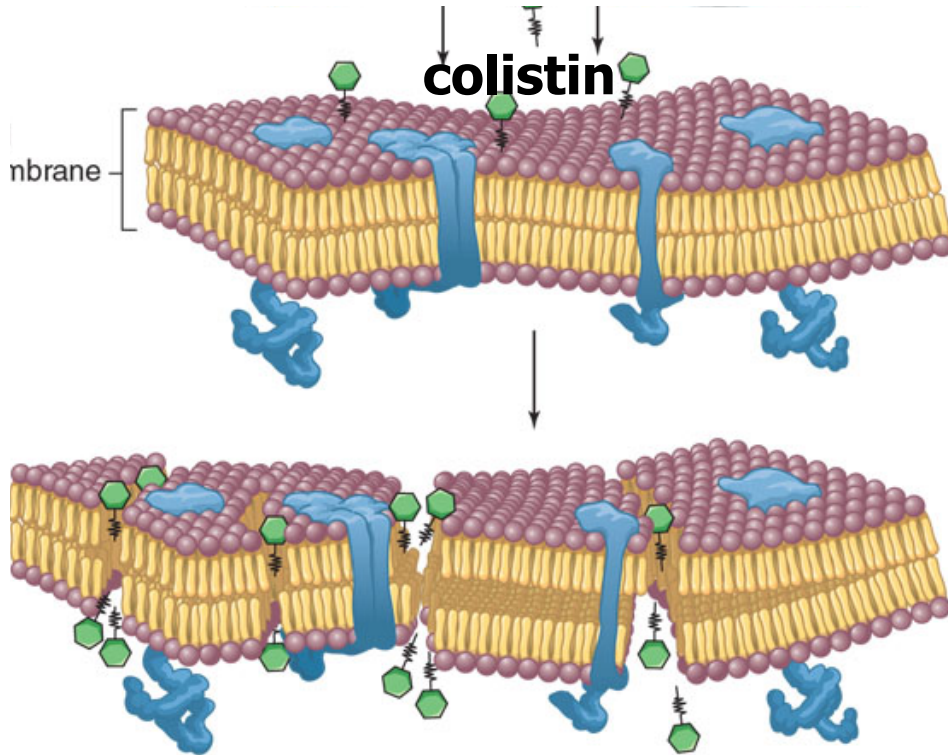
Made with PubMed by Year: <http://esperr.github.io/pubmed-by-year>

# Κολιστίνη (πολυμυξίνη Ε)

- Απομονώθηκε το 1947 από τον *Bacillus polymyxa* var. *colistinus*
- Πέρασε στην αφάνεια λόγω υψηλής νεφροτοξικότητας μετά την εισαγωγή των αμινογλυκοσιδών
- Αντιμικροβιακό φάσμα:
  - Αερόβια Gram-αρνητικά, εκτός από είδη *Proteus-Providencia-Morganella*, *Serratia marcescens*, *Burkholderia cepacia*, *Neisseria* spp.
- Δράση: σύνδεση με λιποπολυσακχαρίδιο εξωτερικής μεμβράνης – βακτηριοκτόνος



# Στόχος: εξωτερική μεμβράνη Gram(-) (Λιποπολυσακχαρίδιο – Λιπίδιο A)



Δεν απαιτεί πολλαπλασιαζόμενα βακτήρια

Προκαλεί διαταραχή μεμβράνης, διαφυγή κυτταρικού περιεχομένου,  
κυτταρικό θάνατο

*In vitro* ταχεία βακτηριοκτόνος δράση

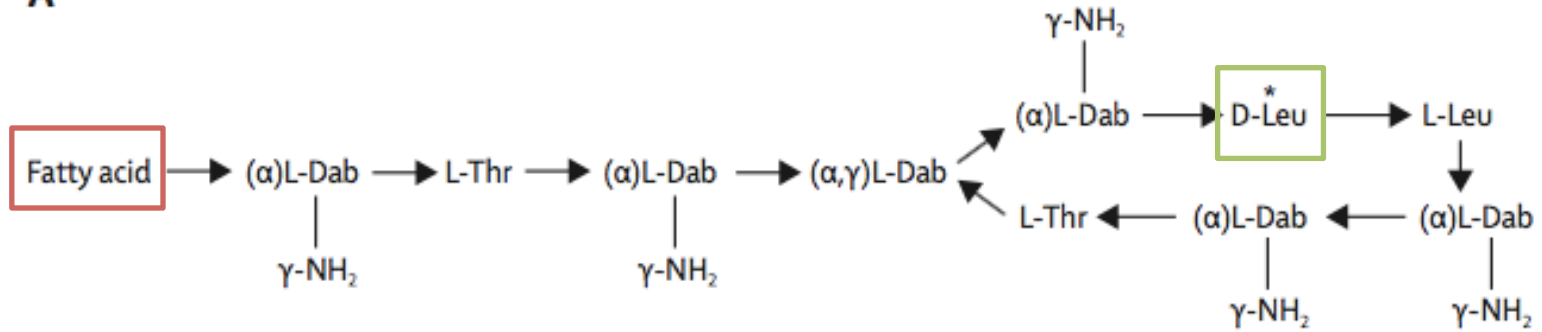
*In vitro* σημαντική αντιενδοτοξινική δραστηριότητα

# Κολιστίνη, ένα σύνθετο φάρμακο

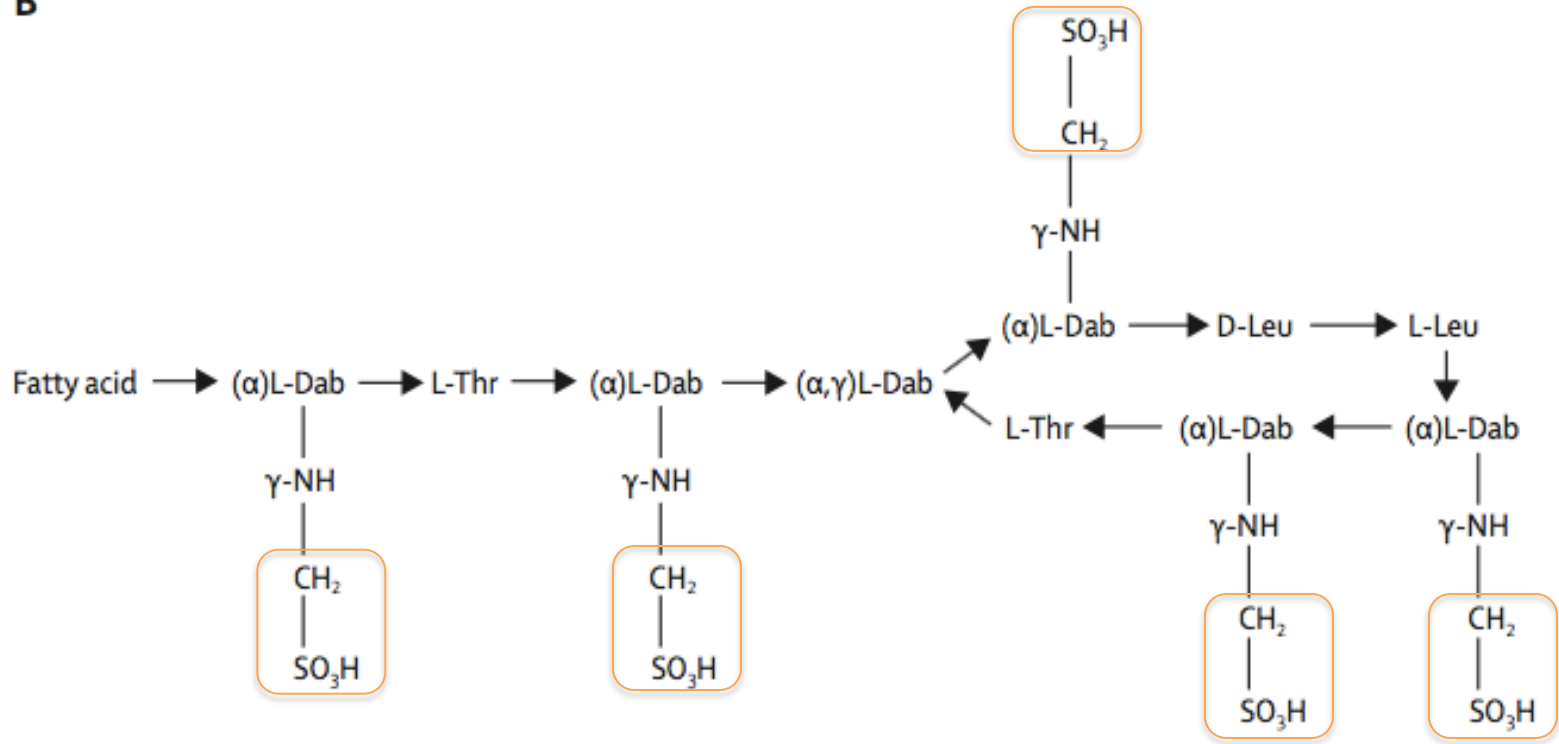
- Μίγμα κατιονικών κυκλικών λιπο-δεκαπεπτιδίων
  - Κολιστίνη A και B τα κυριότερα συστατικά
    - Διαφέρουν στο λιπαρό οξύ
- Θεϊκή κολιστίνη: πολύ τοξική (χορήγηση μόνο per os ή τοπικά σε πληγές/έλκη)
- Colistimethate sodium (CMS): αδρανές προ-φάρμακο
  - Προσθήκη μεθανοσουλφονικών ομάδων στις αμινομάδες του διαμινοβουρρυρικού οξέος
  - 5 διαφορετικές θέσεις του μορίου => 32 ( $2^5$ ) πιθανοί συνδυασμοί
  - Χορηγείται ενδοφλέβια, ως εισπνεόμενο, ή ενδοκοιλιακά/ενδοραχιαίως στο ΚΝΣ
- Πολυμυξίνη Β (B1 και B2): διαφορά από κολιστίνη σε 1 αμινοξύ

# Χημική δομή κολιστίνης (A) και CMS (B)

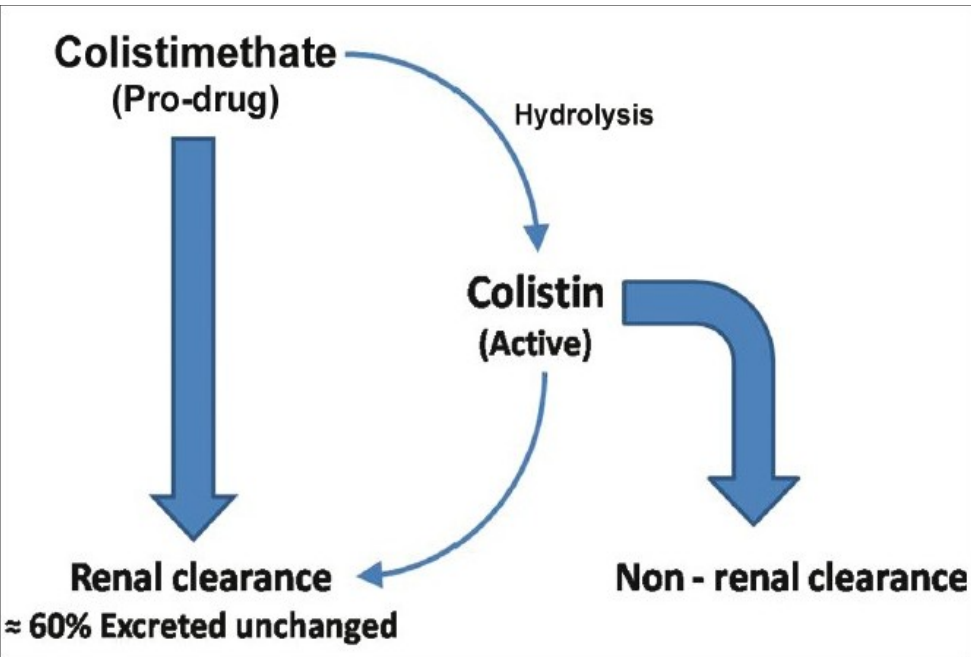
**A**



**B**



# IV CMS: σύνθετη φαρμακοκινητική



- Colistimethate sodium (προ-φάρμακο)
- Μικρός χρόνος ημίσειας ζωής (~2 h)
- Το CMS αποβάλεται στα ούρα κατά 60%
- Υδρολύεται στον οργανισμό σε δραστικό φάρμακο (κολιστίνη A και B) σε ποσοστό 30%
- Το ποσοστό υδρόλυσης αυξάνεται επί νεφρικής ανεπάρκειας

# Δραστική Κολιστίνη: φαρμακοκινητική

- Κολιστίνη: μεγάλος χρόνος ημισείας ζωής σύμφωνα με νεότερες μελέτες (14-18h)
- Εκτεταμένη σωληναριακή επαναρρόφηση
- Αποβάλλεται από μη νεφρικές οδούς
- Σταθερά επίπεδα δραστικής κολιστίνης στον ορό
  - Καθυστερούν αρκετά
  - Σχετικά χαμηλά, κοντά σε όριο ευαισθησίας

Li J, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2003;47(5):1766–70

Lu Q, et al. Intensive Care Med. 2010;36(7):1147–55

Imberti R, et al. Chest. 2010;138(6):1333–9

# Διείσδυση κολιστίνης σε ιστούς

- Πνεύμονας: χαμηλά επίπεδα με iv χορήγηση
  - Αντικρουόμενα κλινικά δεδομένα
    - Κάποιες μελέτες έχουν βρει μη ανιχνεύσιμα επίπεδα στο υγρό που επαλείφει τις κυψελίδες
  - Μπορεί να αυξηθούν με χορήγηση νεφελοποιημένης κολιστίνης
- ΚΝΣ: ενδορραχιαία/ενδοκοιλιακή χορήγηση
- Ούρα:
  - Κολιστίνη επανααρροφάται εκταταμένα στα νεφρικά σωληνάρια
  - Το CMS αποβάλλεται στα ούρα (~60%)
    - Υδρόλυση σε ενεργό κολιστίνη (επίπεδο του ουροποιητικού;)

Imberti R, et al. Chest **2010**; 138:1333–1339

Markou N, et al. Chest **2011**; 139:232–233

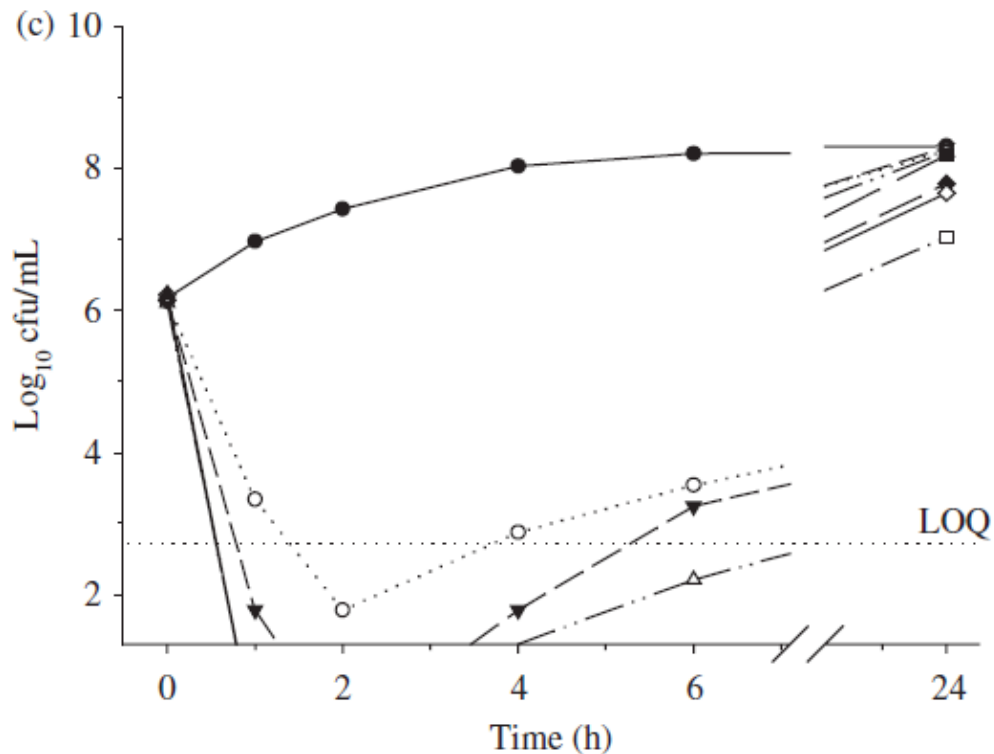
Marchand S, et al. Antimicrob Agents Chemother **2010**; 54:3702–3707

Korbila IP, et al. Clin. Microbiol. Infect **2010**; 16:1230–1236

Li J, et al. J. Antimicrob. Chemother **2004**; 53:837–840



# PD (Time-kill studies): Ταχεία βακτηριοκτόνος δράση Ταχεία επανάπτυξη



- Ετεροαντοχή
- Επαγωγίμη αντοχή (adaptive resistance)

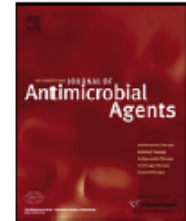
# Δόση κολιστίνης



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/ijantimicag>



Short communication

Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients

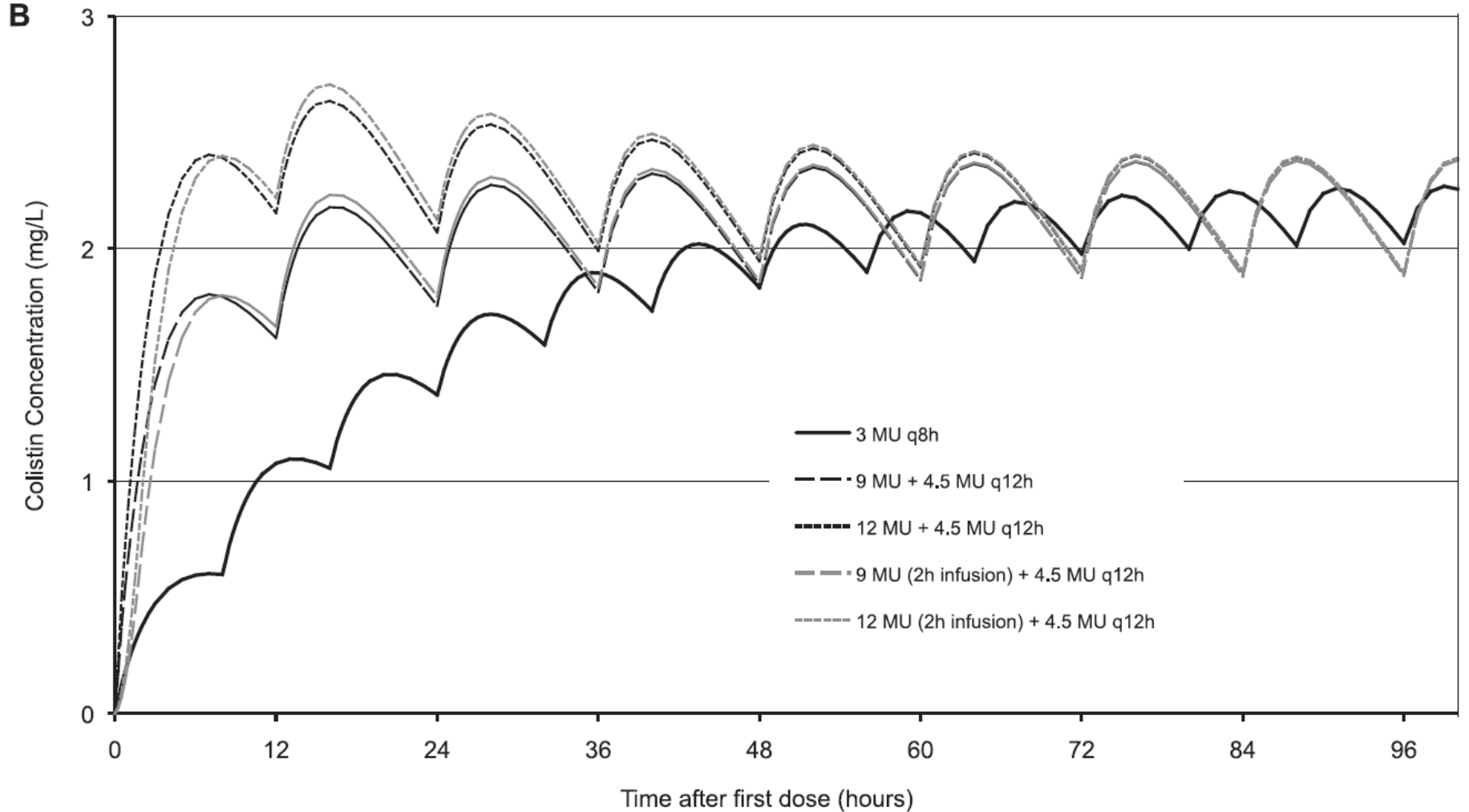
Matthew E. Falagas<sup>a,b,c,\*</sup>, Petros I. Rafailidis<sup>a,b</sup>, Elda Ioannidou<sup>a</sup>, Vangelis G. Alexiou<sup>a</sup>,  
Dimitrios K. Matthaiou<sup>a</sup>, Drosos E. Karageorgopoulos<sup>a</sup>, Anastasios Kapaskelis<sup>a,b</sup>,  
Dimitra Nikita<sup>d</sup>, Argyris Michalopoulos<sup>a,e</sup>

- Η δόση κολιστίνης συσχετίστηκε ανεξάρτητα με την επιβίωση
  - aOR: 1.22, 95% CI: 1.05–1.42 per MU of CMS
- Υψηλότερη νεφροτοξικότητα σε άλλες μελέτες

Falagas ME, et al. Int J Antimicrob Agents. 2010;35:194–9

Benattar YD, et al. Clin Infect Dis. 2016;63:1605–12





Προβλεπόμενη φαρμακοκινητική κολιστίνης στον ορό μετά χορήγηση διαφορετικών δοσολογικών σχημάτων colistimethate sodium

Plachouras D, et al. Antimicrob. Agents Chemother **2009**; 53:3430–3436



# NAN ALERT

## RISK OF SERIOUS OR FATAL MEDICATION ERROR

June 29, 2011

The following alert about the risk of a serious medication error is based on information from the National Medication Error Reporting Program operated by the Institute for Safe Medication Practices [ISMP MERP].



***Warning! Dosing confusion with colistimethate for injection.***

Journal of Antimicrobial Chemotherapy Advance Access published March 14, 2014

*J Antimicrob Chemother*  
doi:10.1093/jac/dku064

**Journal of  
Antimicrobial  
Chemotherapy**

---

**Product information for parenteral colistin varies substantially across Europe**

Ursula Theuretzbacher\*

# Δοσολόγηση iv κολιστίνης στις ΗΠΑ

- Μέγιστη δόση 5 mg Colistin Base Activity (CBA)/kg/ημέρα
- 1 mg CBA = 33.333 IU
- Για άτομο 72 kg
- $5 * 33,333 * 72 = 12.000.000$  IU/ημέρα
- IBW για παχυσάρκους ασθενείς

Nation RL, et al. Clin Infect Dis. 2014 Jan;58(1):139–41

DeRyke CA, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2010 ;54(10):4503–5

Gauthier TP, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2012 May 1;56(5):2392–6

# Dosing Guidance for Intravenous Colistin in Critically Ill Patients

Roger L. Nation,<sup>1</sup> Samira M. Garonzik,<sup>3</sup> Visanu Thamlikitkul,<sup>5</sup> Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis,<sup>6</sup> Alan Forrest,<sup>3</sup> David L. Paterson,<sup>2</sup> Jian Li,<sup>1</sup> and Fernanda P. Silveira<sup>4</sup>

- Πολυκεντρική μελέτη
- 214 βαρέως πάσχοντες ασθενείς
- Πλυθησμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση

# Δοσολόγηση κολιστίνης ανάλογα με κάθαρση κρεατινίνης

CrCl (mL/min)	PK Study Group div bid Target plasma colistin C <sub>ss</sub> ,avg of 2 mg/L (Max daily dose)*	EMA (doses div bid or tid)*	U.S. FDA (Wt - IBW)*
≥90	10.9 MIU (360 mg/day)	Normal renal function 9 MIU/d (300 mg/day)	2.5-5 mg/kg/day div 2-4 doses
80 to <90	10.3 MIU (340 mg/day)		
70 to <80	9 MIU (300 mg/day)		2.5-3.8 mg/kg/day div 2 doses
60 to <70	8.35 MIU (275 mg/day)		
50 to <60	7.40 MIU (245 mg/day)		
40 to <50	6.65 MIU (220 mg/day)	CrCl <50-30: 5.5-7.5 MIU (183-250 mg/day)	2.5 mg/kg once daily or div bid
30 to <40	5.90 MIU (195 mg/day)		
20 to <30	5.30 MIU (175 mg/day)	CrCl <30-10: 4.5-5.5 MIU (150-183 mg/day)	1.5 mg/kg q36h
10 to <20	4.85 MIU (160 mg/day)		
5 to <10	4.40 MIU (145 mg/day)	CrCl <10: 3.5 MIU 117 mg/day	N/R
<5	3.95 MIU (130 mg/day)		

\* All doses are stated as colistin base activity (CBA) in mg

## SPECIAL ARTICLE

**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)<sup>†</sup>**

# Τοξικότητα κολιστίνης

- Υψηλότερη δόση →  
Υψηλότερη πιθανότητα νεφροτοξικότητας
- Δόση > 5 mg/kg (IBW)/ημέρα
- Συγχορήγηση νεφροτοξικών φαρμάκων

Pogue JM, et al. Clin Infect Dis. 2011 Nov 1;53(9):879–84

DeRyke CA, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2010 ;54(10):4503–5

Vicari G, et al. Clin Infect Dis. 2013 Feb;56(3):398–404

Benattar YD, et al. Clin Infect Dis. 2016;63:1605–12

# Αντοχή στην κολιστίνη

## Risk factors associated with the isolation of colistin-resistant Gram-negative bacteria: A matched case-control study

Dimitrios K. Matthaiou, MD; Argyris Michalopoulos, MD, FCCP; Petros I. Rafailidis, MD, MRCP; Drosos E. Karageorgopoulos, MD; Vassiliki Papaioannou, MD; Georgia Ntani, BSc; George Samonis, MD, PhD; Matthew E. Falagas, MD, MSc, DSc

- *K. pneumoniae*: 33/41 (80.5%) από τα ανθεκτικά PAK
- Μηχανισμός: τροποποίηση του στόχου δράσης (λιπιδίου A της εξωτερικής μεμβράνης) ή πλήρης απώλεια του
  - Μεταλλάξεις σε ρυθμιστικά συστήματα pmrAB, phoPQ ή του mgrB
  - MCR (πλασμίδια)

Matthaiou DK, et al. Crit. Care Med. 2008; 36:807–811  
Cannatelli A, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(11):5521–6  
Hawkey PM, et al. J Antimicrob Chemother. 2018 Mar 1;73S:iii2–78

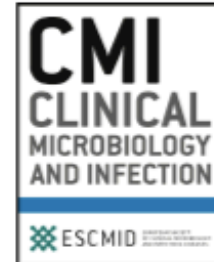




Contents lists available at [ScienceDirect](#)

# Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: [www.clinicalmicrobiologyandinfection.com](http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com)



Original article

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.

E. Matuschek\*, J. Åhman, C. Webster, G. Kahlmeter

*EUCAST Development Laboratory, Växjö, Sweden*

- Οι μικροαραιώσεις σε ζωμό είναι η μόνη αξιόπιστη μέθοδος
- Κακή διάχυση της κολιστίνης στο άγαρ (μεγάλο μόριο)

# Κλινικά δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της κολιστίνης

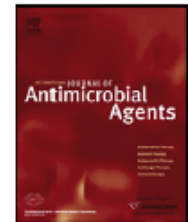
- Τα δημοσιευμένα κλινικά δεδομένα κυρίως αφορούν συγκριτικές ή μη συγκριτικές, αναδρομικές ή προοπτικές, μελέτες παρατήρησης
  - Ιδιαίτερα λοιμώξεις από *Acinetobacter baumannii* και *Pseudomonas aeruginosa*



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/ijantimicag>



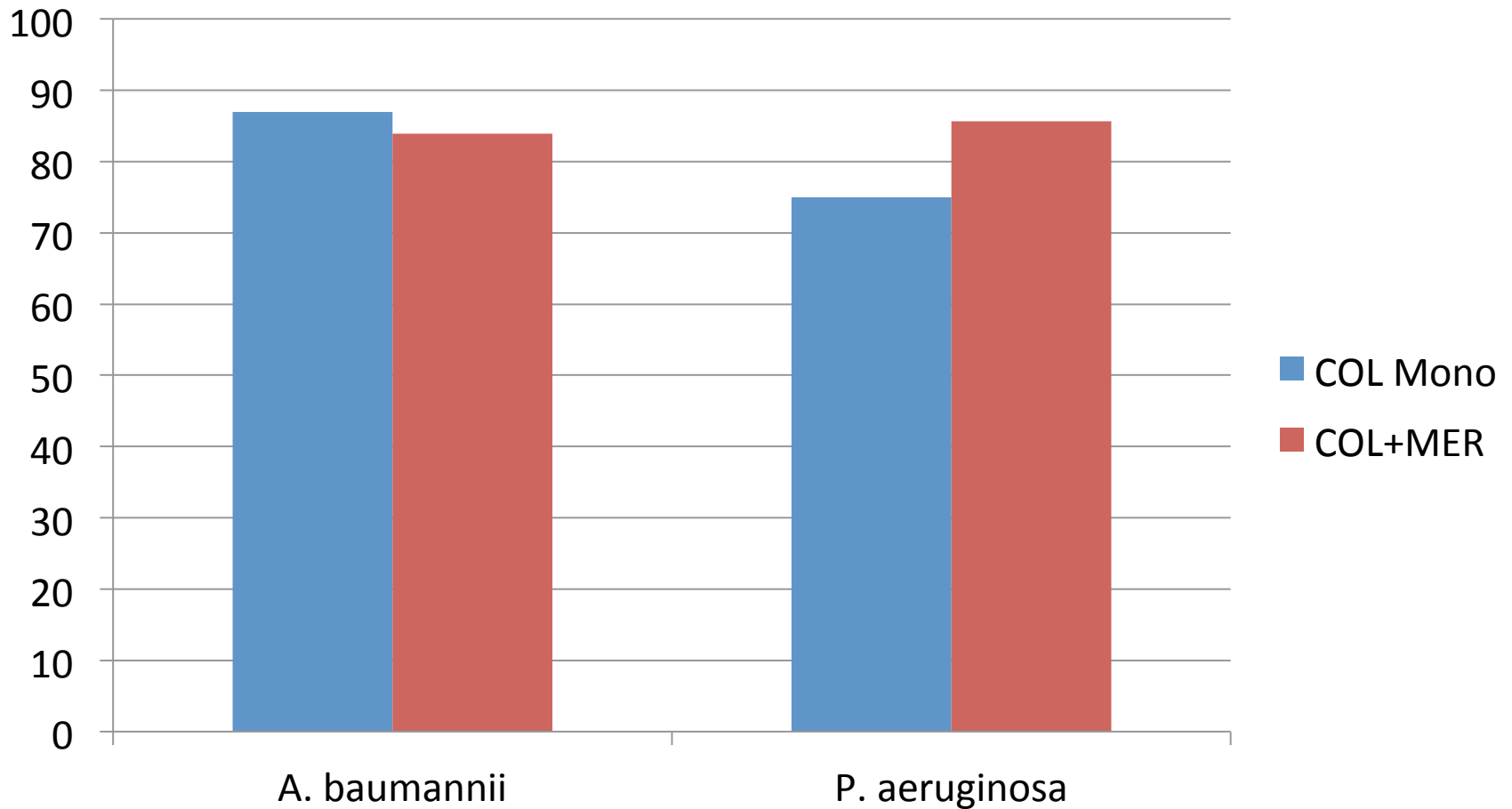
Short communication

Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients

Matthew E. Falagas<sup>a,b,c,\*</sup>, Petros I. Rafailidis<sup>a,b</sup>, Elda Ioannidou<sup>a</sup>, Vangelis G. Alexiou<sup>a</sup>,  
Dimitrios K. Matthaiou<sup>a</sup>, Drosos E. Karageorgopoulos<sup>a</sup>, Anastasios Kapaskelis<sup>a,b</sup>,  
Dimitra Nikita<sup>d</sup>, Argyris Michalopoulos<sup>a,e</sup>

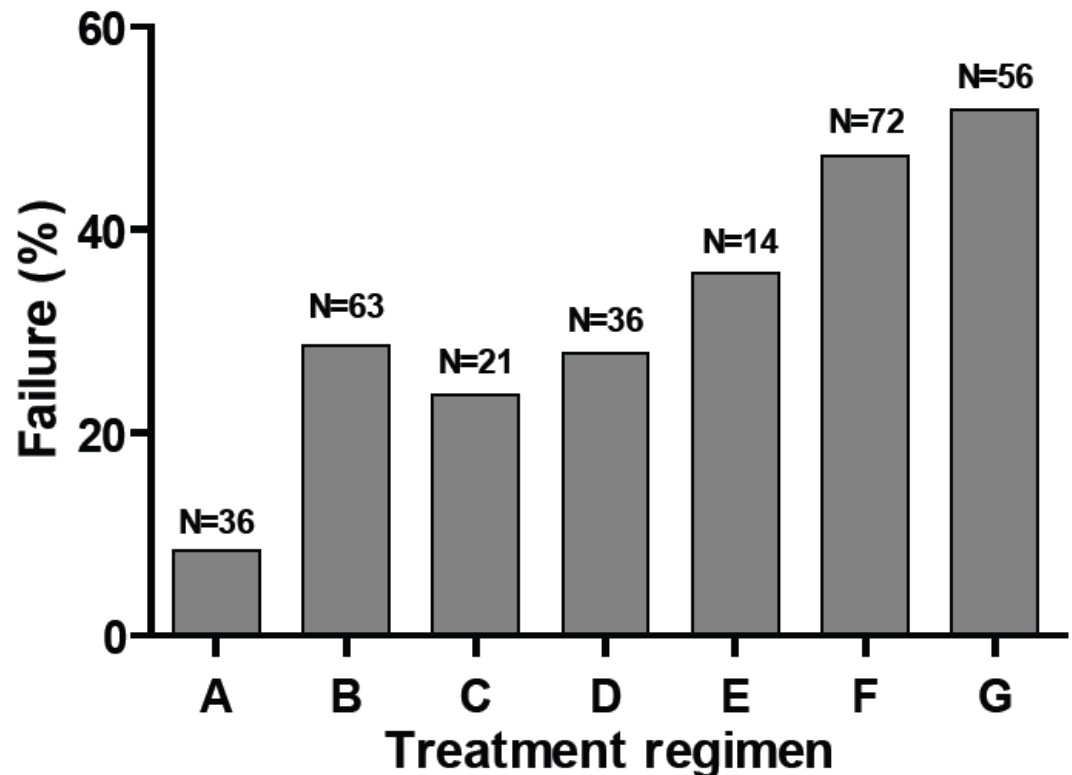
International Journal of Antimicrobial Agents 35 (2010) 194–199

# Συνδυαστική θεραπεία vs μονοθεραπεία με κολιστίνη για λοιμώξεις από MDR Gram-αρνητικά (181 ασθενείς)



# Έκβαση ασθενών με λοίμωξη από *Klebsiella* που παράγει καρμπαπενεμάση (ανασκόπηση 34 μελετών)

- A: 2 δραστικά φάρμακα εκ των οποίων το ένα καρμπαπενέμη
- B: 2 δραστικά φάρμακα που δεν περιλαμβάνουν καρμπαπενέμη
- C: μονοθεραπεία με αμινογλυκοσίδη
- D: μονοθεραπεία με καρμπαπενέμη
- E: μονοθεραπεία με τιγκεκυκλίνη
- F: μονοθεραπεία με κολιστίνη
- G: θεραπεία με μη δραστικό φάρμακο



# Συνδυαστική θεραπεία vs μονοθεραπεία για ΚΡC-ΚΡ βακτηριαίμια (187 ασθενείς)

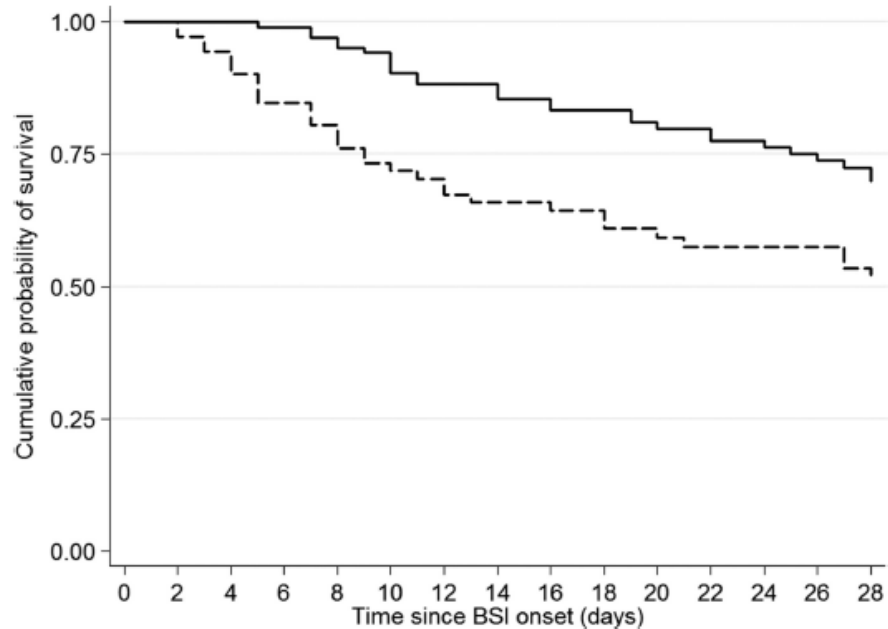
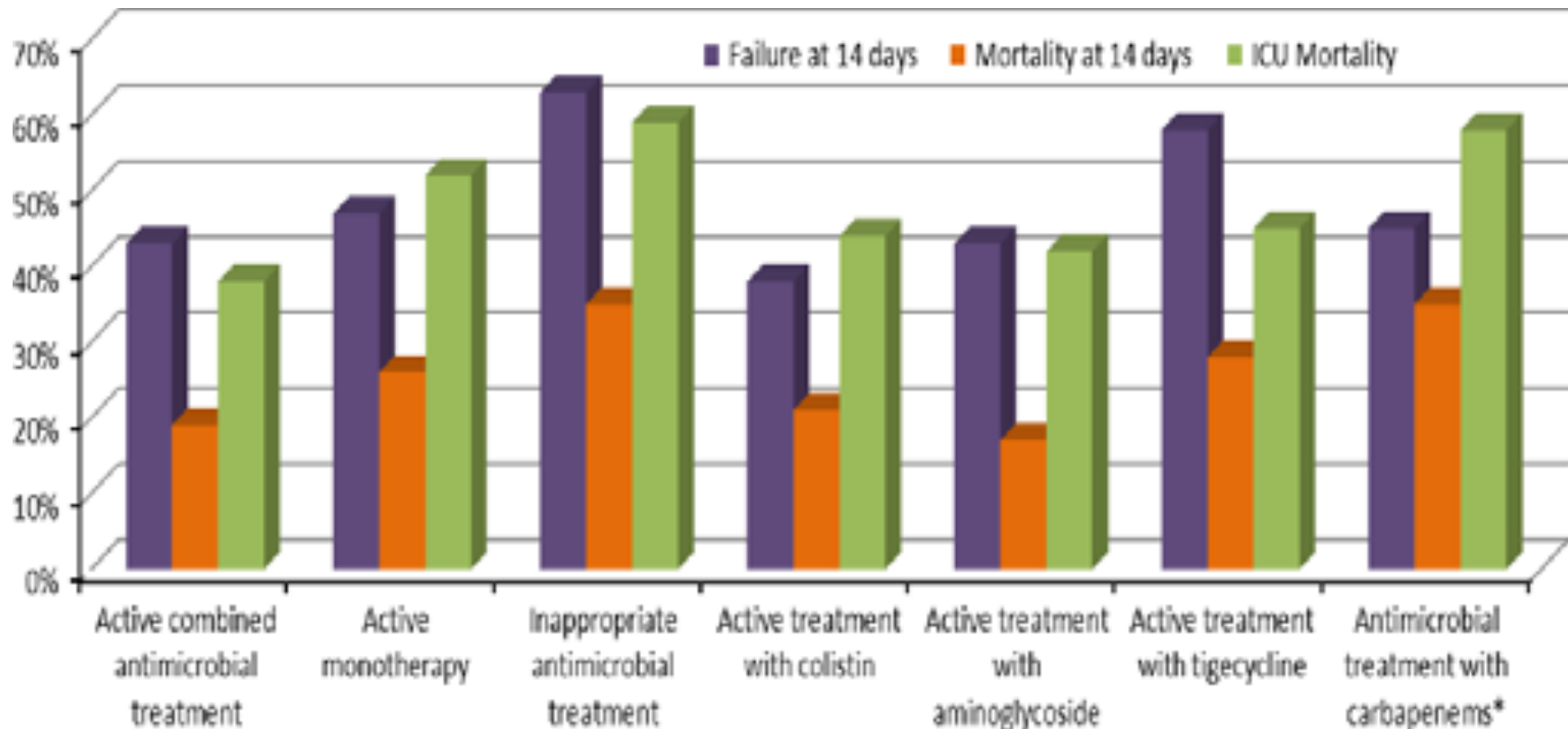


TABLE 2 Outcome of patients with carbapenemase-producing *K. pneumoniae* bloodstream infections according to treatment regimen

Antimicrobial regimen	No. of patients			Mortality, %
	Total	Survived	Died	
<b>Combination therapy</b>	103	75	28	27.2
Carbapenem-containing regimen	31	25	6	19.3
Carbapenem + tigecycline + aminoglycoside or colistin		11	0	
Carbapenem + tigecycline		2	2	
Carbapenem + aminoglycoside		8	1	
Carbapenem + colistin		4	3	
Carbapenem-sparing regimen	72	50	22	30.6
Tigecycline + aminoglycoside + colistin		8	3	
Tigecycline + aminoglycoside		11	9	
Tigecycline + colistin		16	5	
Aminoglycoside + colistin		12	5	
Other		3	0	
<b>Monotherapy</b>	72	40	32	44.4
Tigecycline		16	11	
Colistin		10	12	
Aminoglycoside		7	2	
Carbapenem		5	7	
Other		2	0	
<b>No active agent</b>	12 <sup>a</sup>	8	4	33.3

# Carbapenem-Resistant *K. pneumoniae* σε ελληνικές ΜΕΘ (127 ασθενείς)



## IV Κολιστίνη για VAP από MDR Gram(-) βακτήρια

### Συστηματική ανασκόπηση 9 μελετών

Έκβαση	Μέση τιμή (95% CI)
Κλινική αποτελεσματικότητα	66% (58-74%)
Νοσοκομειακή θνητότητα από κάθε αιτία	34% (23-45%)
Μικροβιολογική εκρίζωση	46% (36-57%)

- Νεφροτοξικότητα: 10-20%

#### Μετα-αναλύσεις

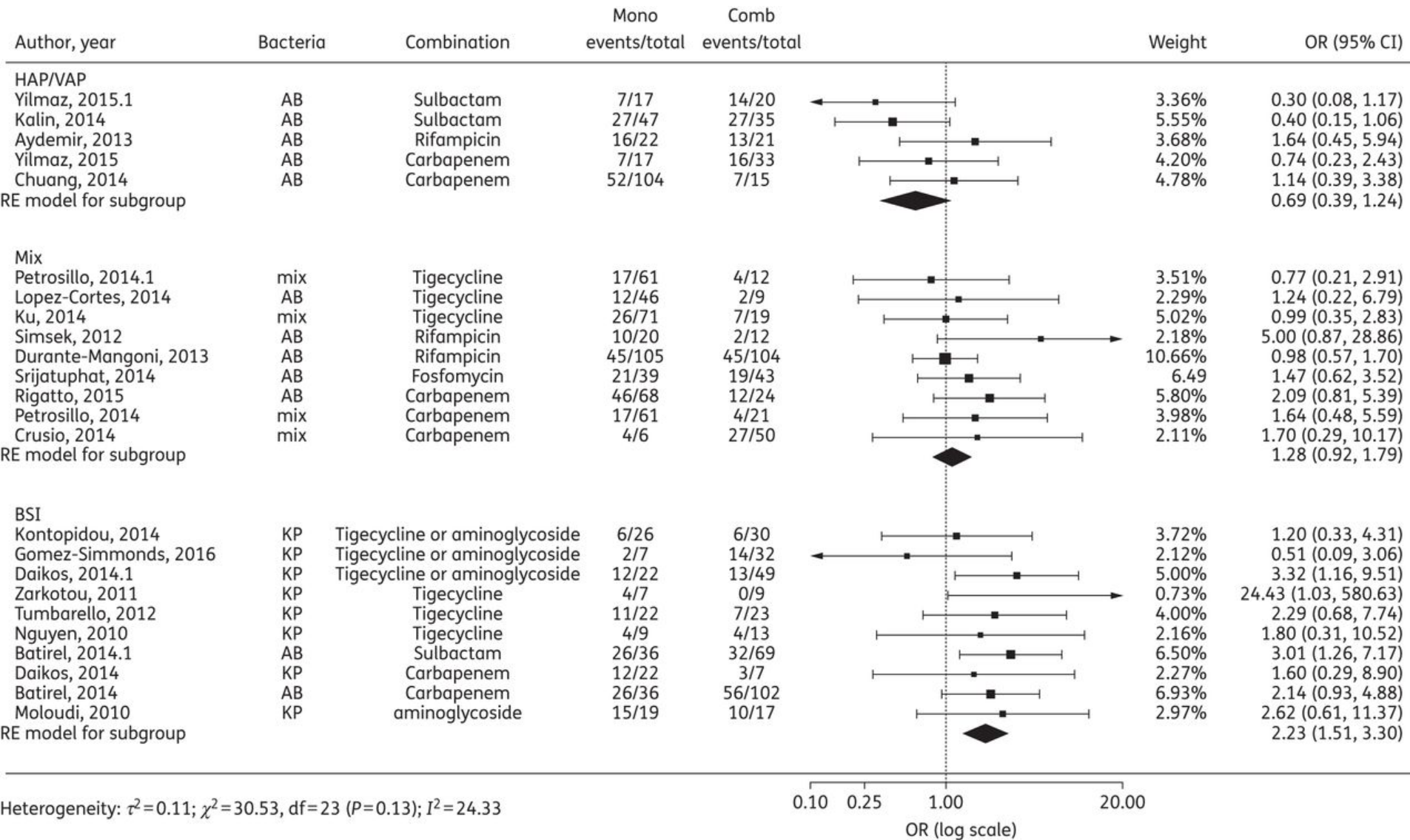
- Χωρίς διαφορές σε σχέση με άλλα IV αντιβιοτικά
- Χωρίς επιπλέον οφέλη από συνδυαστική θεραπεία με άλλα IV αντιβιοτικά

Florescu DF, et al. Clin Infect Dis. 2012;54(5):670–80

Gu W-J, et al. Int J Antimicrob Agents. 2014;44(6):477–85

Chen Z, et al. Sci Rep. 2015;5:17091

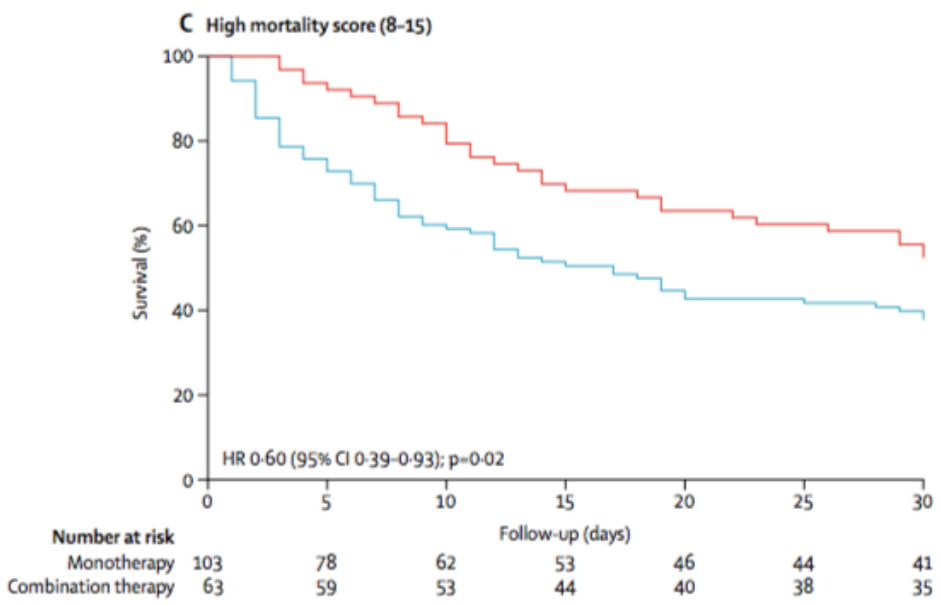
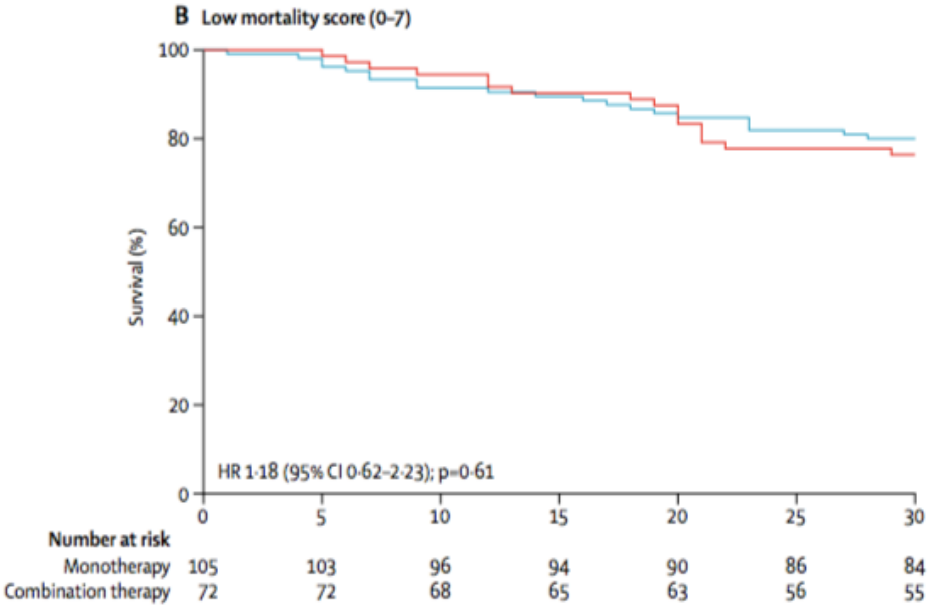
# Polymyxin monotherapy versus combination therapy, all-cause mortality by infection type





# Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study

*Belén Gutiérrez-Gutiérrez\*, Elena Salamanca\*, Marina de Cueto, Po-Ren Hsueh, Pierluigi Viale, José Ramón Paño-Pardo, Mario Venditti, Mario Tumbarello, George Daikos, Rafael Cantón, Yohei Doi, Felipe Francisco Tuon, Ilias Karaiskos, Elena Pérez-Nadales, Mitchell J Schwaber, Özlem Kurt Azap, Maria Souli, Emmanuel Roilides, Spyros Pournaras, Murat Akova, Federico Pérez, Joaquín Bermejo, Antonio Oliver, Manel Almela, Warren Lowman, Benito Almirante, Robert A Bonomo, Yehuda Carmeli, David L Paterson, Alvaro Pascual, Jesús Rodríguez-Baño, and the REIPI/ESGBIS/INCREMENT Investigators†*



# Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial

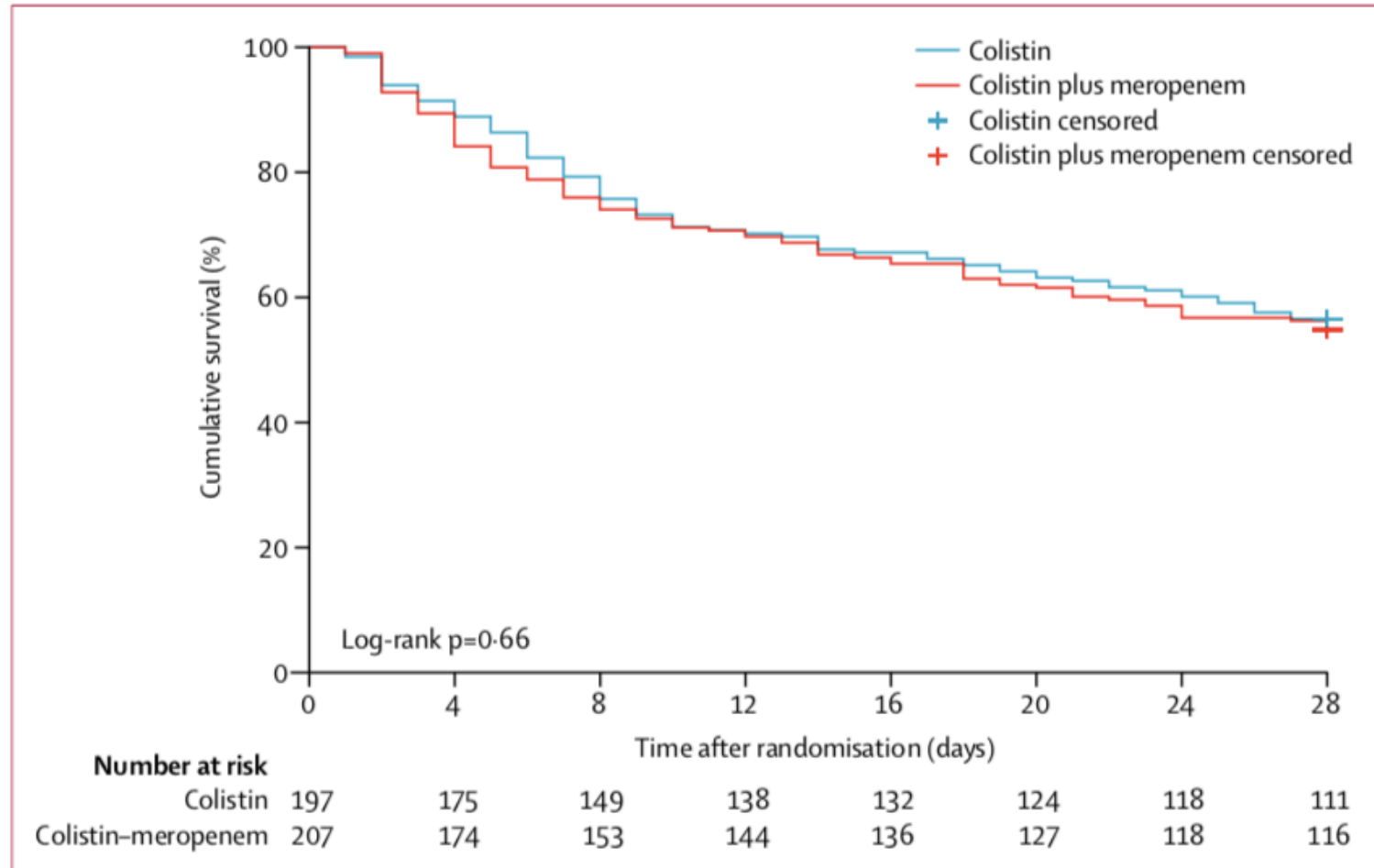
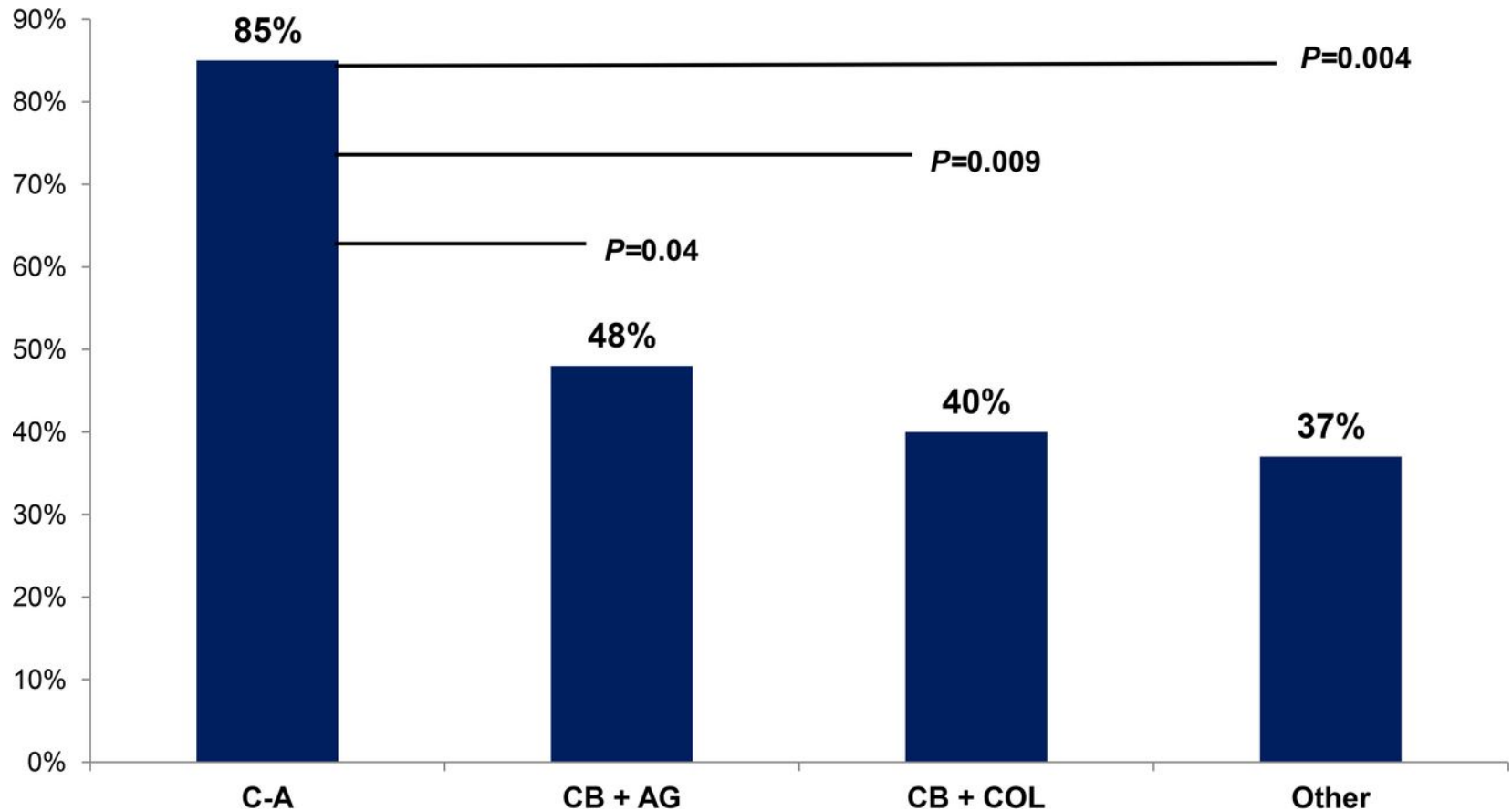


Figure 2: Survival analysis to day 28 after randomisation

# 109 Patients with CR-Kp bacteremia (Retrospective study)



Rates of 30-day clinical success across treatment regimens

# Clinical Infectious Diseases

## Colistin Versus Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (97% KPC *Klebsiella*)

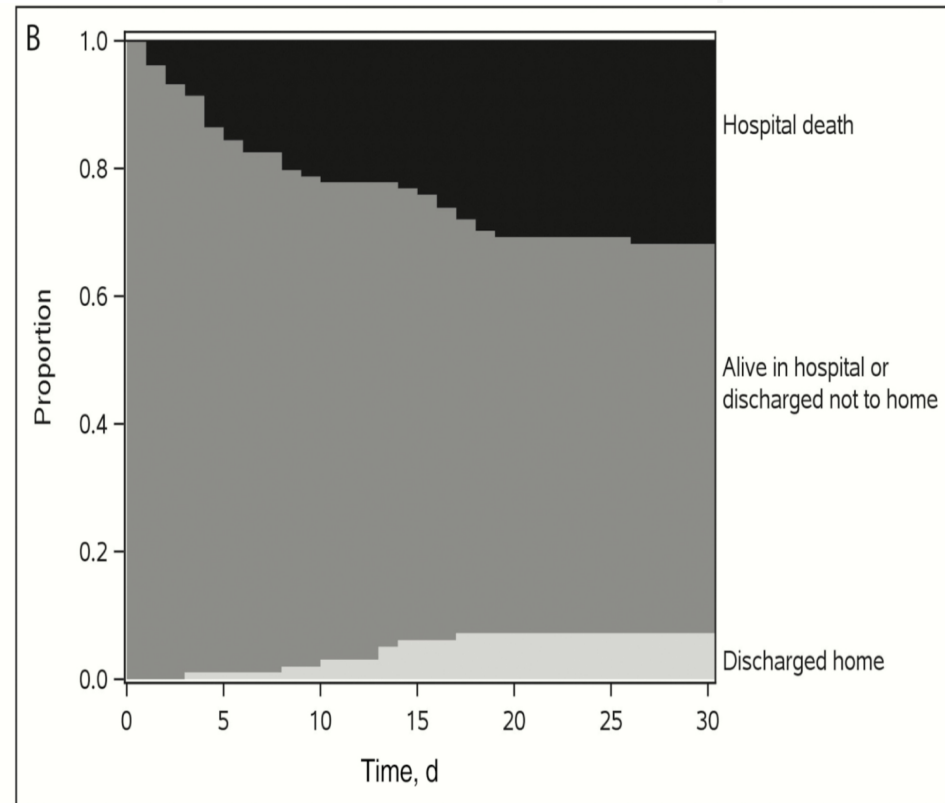
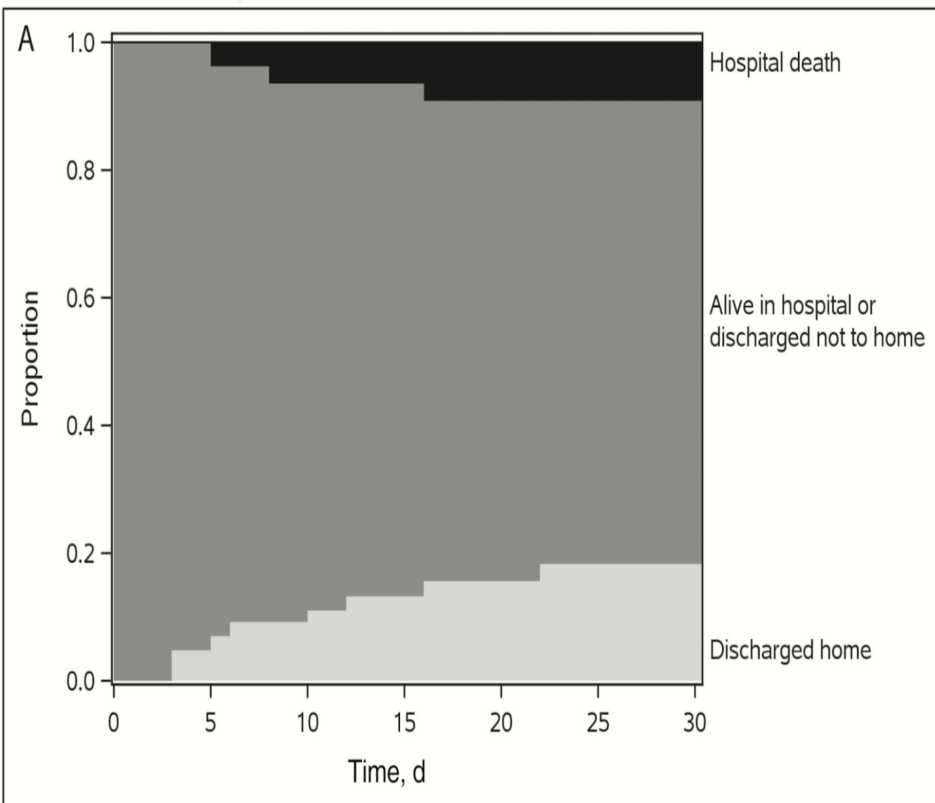


- A prospective, multicenter, observational study. (CRACKLE)
- Most patients received additional anti-CRE agents as part of their treatment.
- 39 patients were treated first with ceftazidime-avibactam and 99 with colistin.
- Bloodstream (n = 63; 46%) and respiratory (n = 30; 22%) infections were most common.
- All-cause hospital mortality 30 days after starting treatment: ceftazidime-avibactam 9% vs colistin 32% (difference, 23%; 95% bootstrap confidence interval, 9%–35%;  $P = .001$ ).

2018, January  
Vol 66

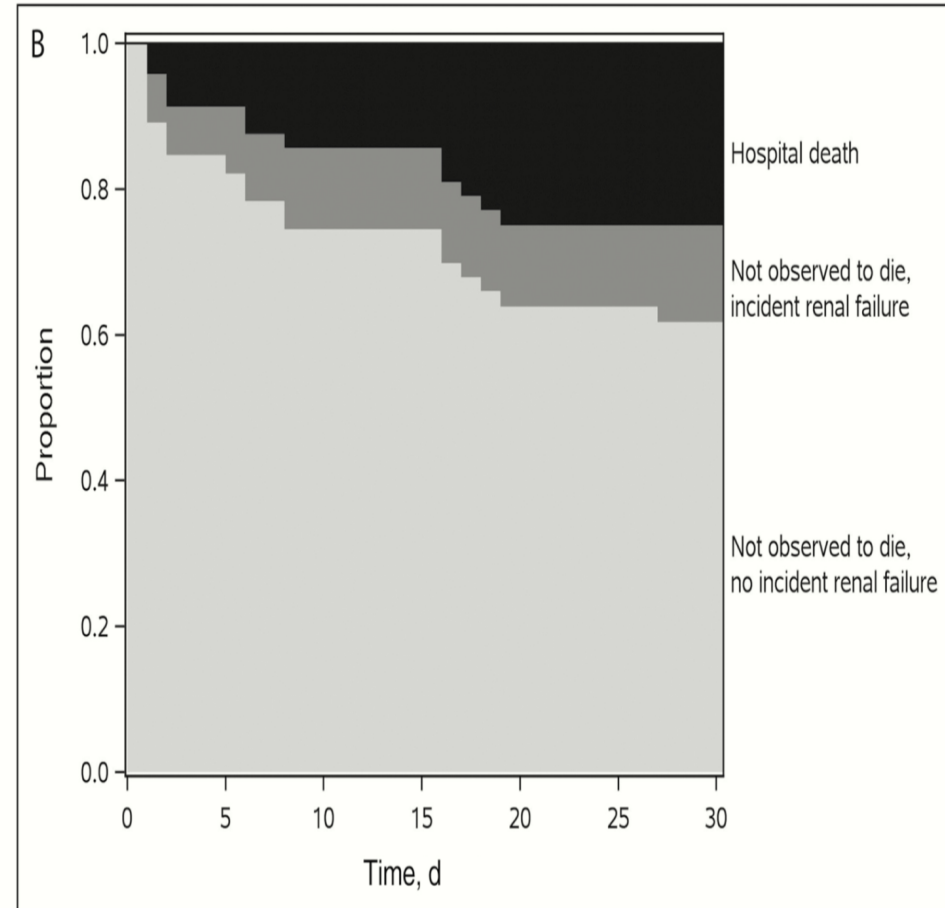
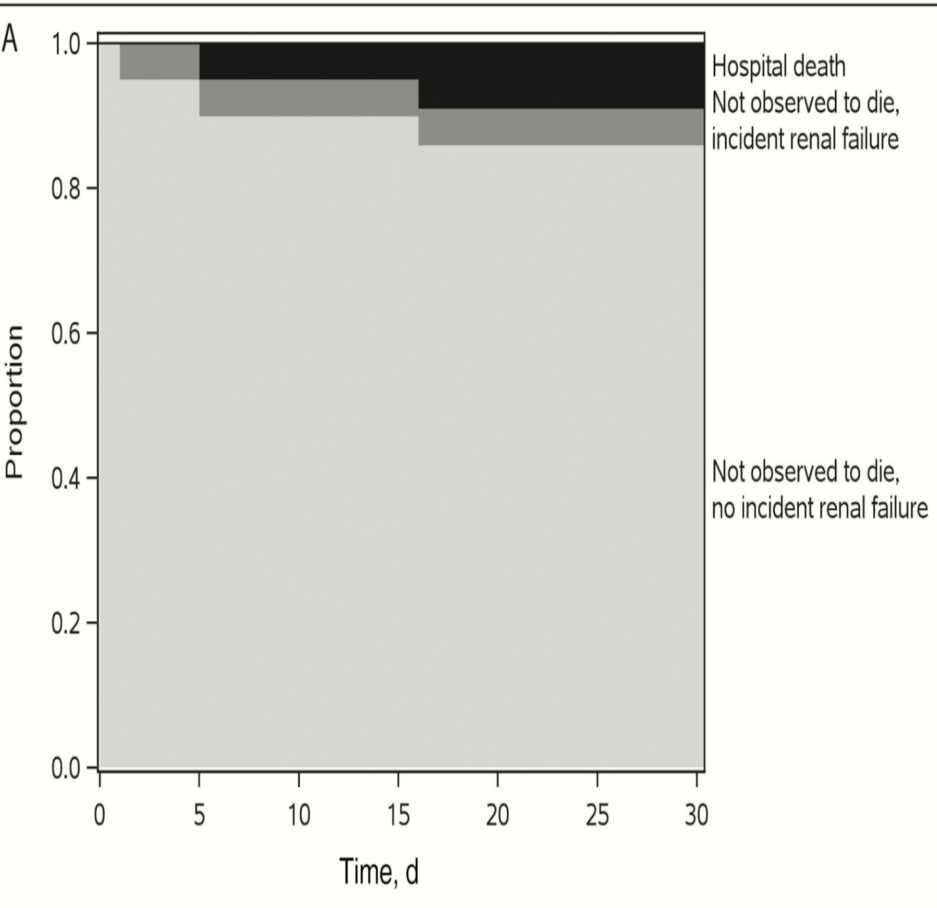
# Inverse probability of treatment weighting–adjusted efficacy

Better outcome on ceftazidime-avibactam compared with colistin is 64% (95% CI, 57%–71%)



# Inverse probability of treatment weighting (IPTW)–adjusted safety over time

Better outcome with ceftazidime-avibactam than with colistin:  
62% (95% CI, 52%– 72%)



CORRESPONDENCE

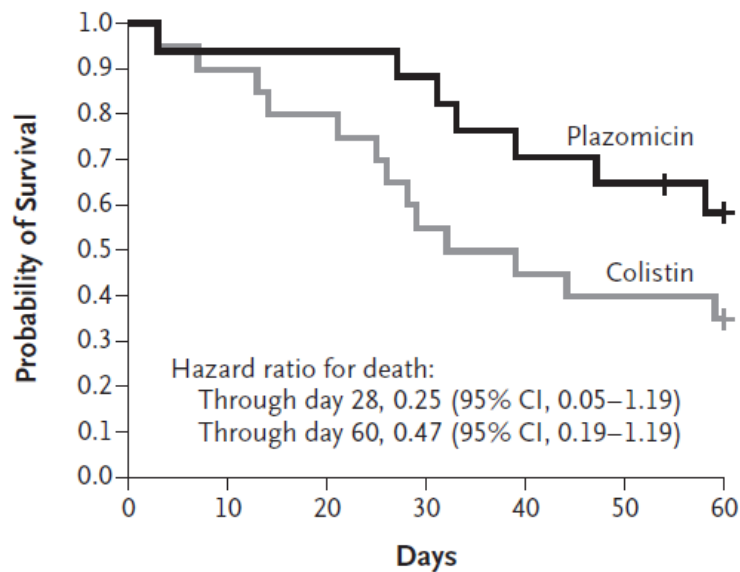


**Plazomicin for Infections Caused by Carbapenem-Resistant  
Enterobacteriaceae**

- Open-label RCT
- Plazomicin vs Colistin
  - Plus Meropenem OR Tigecycline
- CRE BSI or NP/VAP
- >2k pts screened, 39 enrolled
- 37 mITT (29 BSI, 8 NP/VAP)

# CARE Trial Results

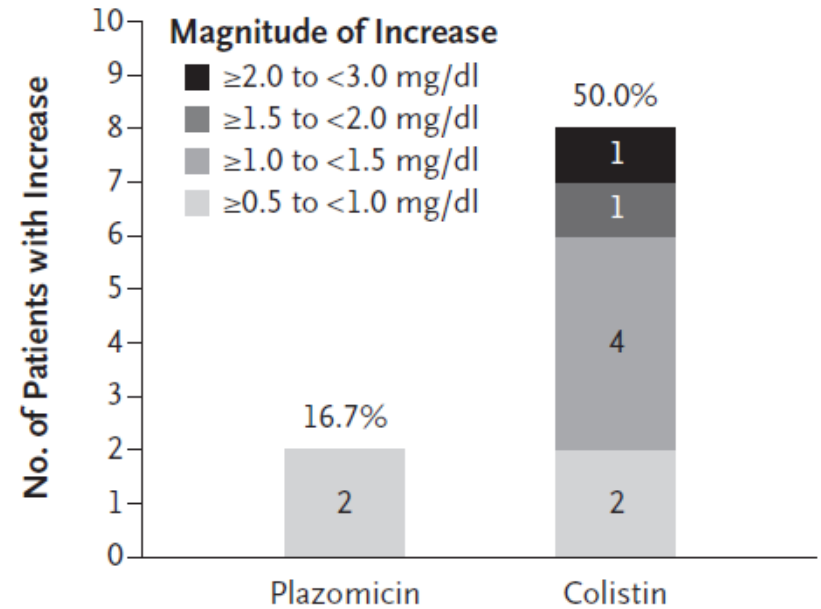
**A Cumulative Probability of Survival**



**No. at Risk**

	0	10	20	30	40	50	60
Plazomicin	17	16	16	15	12	11	9
Colistin	20	18	16	11	9	8	7

**B Increase in Serum Creatinine Concentration**



**No. of Patients with Increase/  
Total No. of Patients**

2/12

8/16



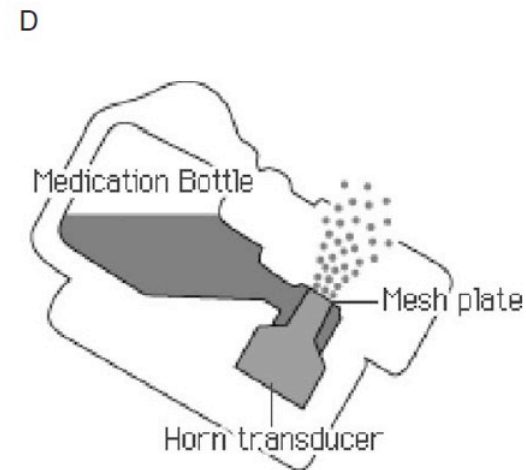
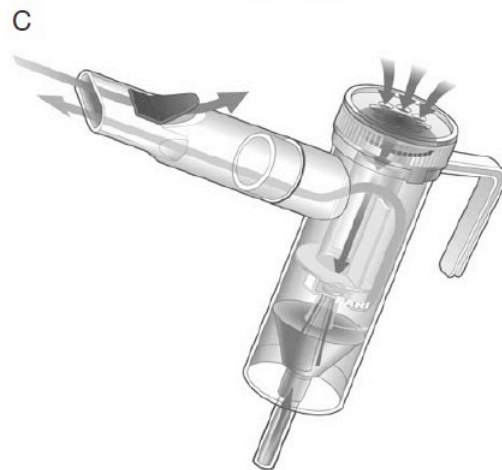
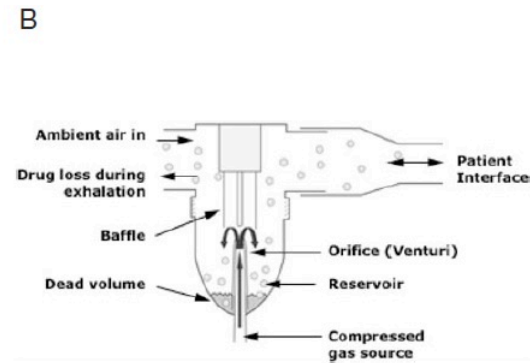
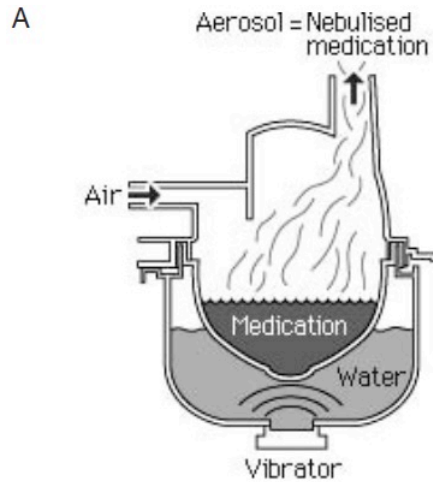
# Εισπνεόμενη κολιστίνη

- Χορηγείται ως CMS, που μετατρέπεται τοπικά σε δραστική κολιστίνη
- Δυνατότητα επίτευξης αυξημένων συγκεντρώσεων του φαρμάκου στην εστία της λοίμωξης
- Μειωμένη συστηματική έκθεση => αποφυγή νεφροτοξικότητας
- Εμπειρία επί δεκαετίες για ασθενείς με κυστική ίνωση

Palmer LB, et al. Crit Care Med. 1998;26(1):31–9

Ratjen F, et al. J Antimicrob Chemother. 2006;57(2):306–11.

# Είδη νεφελοποιητή



# Τρόπος χορήγησης εισπνεόμενης κολιστίνης

- Αναρρόφηση εκκρίσεων προ χορήγησης
  - Μείωση παγίδευσης φαρμάκου
- Τροποποιήσεις του κυκλώματος για τη χορήγηση εισπνεόμενης κολιστίνης
  - Αφαίρεση ανταλλάκτη θερμότητας και υγρασίας
- Ρυθμίσεις του αναπνευστήρα κατά τη χορήγηση
  - Μπορεί να απαιτηθεί επιπλέον καταστολή για καλύτερη συνεργασία ασθενούς
  - Πρόβλημα σε ασθενείς με αυξημένες απαιτήσεις αερισμού

Miller DD, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2003;168(10):1205-9

Rouby JJ, et al. Anesthesiology. 2012;117(6):1364-80

Rello J, et al. Clin Microbiol Infect. 2017;23(9):640-646

# Δυνητικοί κίνδυνοι από εισπνεόμενη κολιστίνη

- Συστηματική απορρόφηση (?)
- Νεφροτοξικότητα
- Βρογχόσπασμος
- Διαφυγή κολιστίνης στο περιβάλλον
  - Ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών
  - Έκθεση προσωπικού και εμφάνιση παρενεργειών
- Συχνό άνοιγμα κυκλώματος αναπνευστήρα
  - Επιμόλυνση τμημάτων κυκλώματος
- Κρυστάλλωση στο κύκλωμα
  - Απόφραξη
  - Δυσλειτουργία αισθητήρα ροής

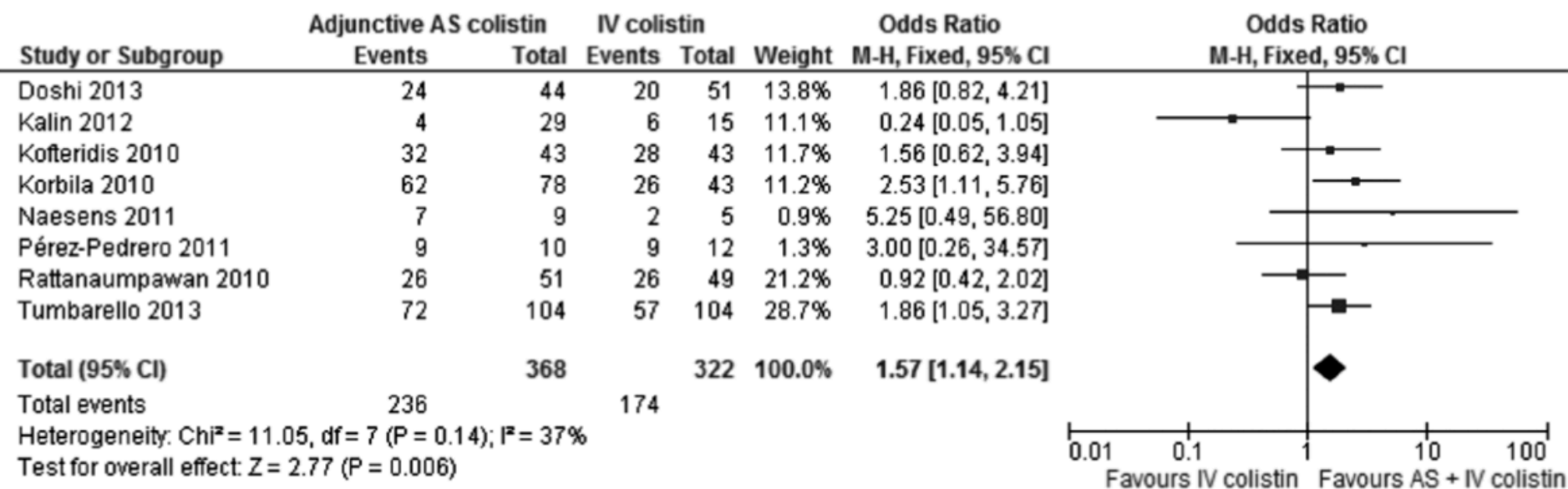
Ratjen F, et al. J Antimicrob Chemother. 2006;57(2):306-11

Pogue JM, et al. Clin Infect Dis. 2011;53(9):879-84

Mojoli F, et al. Intensive Care Med. 2013;39(3):535-6

# Μετα-ανάλυση εισπνεόμενης κολιστίνης σε VAP

- ΙΝΗ κολιστίνη + ΙV κολιστίνη ή άλλα ΙV αντιβιοτικά ή ως μονοθεραπεία vs ΙV κολιστίνη ή άλλα αντιβιοτικά
- 8 μελέτες, 690 ασθενείς



- Καλύτερη κλινική ανταπόκριση: OR: 1,57, 95% CI: 1,14-2,15
- Πιο συχνή μικροβιολογική εκρίζωση: OR: 1,61; 95% CI: 1,11-2,35
- Μικρότερη αποδοτέα θνητότητα (OR: 0,58, 95% CI: 0,34-0,96)

Trends in consumption of polymyxins in the hospital sector, EU/EEA countries, 2012–2016, expressed as DDD per 1 000 inhabitants per day

Country	2012	2013	2014	2015	2016	Trends in antimicrobial consumption, 2012-2016	Average annual change 2012-2016	Statistically significant trend
Finland (a)	0	0	0	0	0		0	
Lithuania		0	0	0	0		N/A	
Norway	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001		<0,001	
Sweden	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001		<0,001	
Latvia	0,003	0,002	0,001	0,000	<0,001		<0,001	
Netherlands	0,002	0,003	0,002	0,003	0,002		<0,001	
Bulgaria			0,002	0,004	0,004		0,001	↑
Estonia	0,002	0,001	0,002	0,003	0,005		0,001	
Luxembourg	0,005	0,006	0,003	0,005	0,005		<0,001	
Ireland	0,015	0,015	0,013	0,008	0,006		-0,002	↓
Denmark	0,002	0,004	0,006	0,005	0,006		0,001	↑
United Kingdom		0,005	0,006	0,006	0,006		N/A	
France	0,008	0,008	0,008	0,007	0,007		<0,001	↓
Belgium	0,006	0,008	0,008	0,007	0,008		<0,001	
Slovenia	0,004	0,003	0,005	0,005	0,008		0,001	↑
Hungary	0,005	0,006	0,007	0,008	0,010		0,001	↑
Malta	0,002	0,006	0,011	0,020	0,016		0,004	↑
<b>EU/EEA</b>	<b>0,014</b>	<b>0,012</b>	<b>0,012</b>	<b>0,015</b>	<b>0,016</b>		<b>0,001</b>	
Croatia	0,029	0,003	0,019	0,018	0,017		-0,001	
Cyprus	0,013*	0,023*	0,023*	0,023*	0,019*		0,001	
Portugal (b)	0,019	0,020	0,019	0,022	0,022		0,001	
Slovakia	0,020	0,023	0,025	0,025	0,026		0,001	↑
Italy	0,019	0,023	0,025	0,027	0,027		0,002	↑
Poland			0,001	0,020	0,034		N/A	
Romania	0,020*	0,026*	0,027*	0,034*	0,035*		0,004	↑
Greece	0,085	0,084	0,095	0,095	0,102		0,004	↑

# Ανάπτυξης αντοχής στην Κολιστίνη στην Ελλάδα

**Table 2**

Resistance rates of carbapenem-resistant pathogens from patients with infections, 1 January 2011–30 June 2012.

Organism	Resistance rate [% (n/N) <sup>a</sup> ]		
	Colistin	Gentamicin	Tigecycline
<i>Pseudomonas</i> spp.	6.3 (90/1440)	66.8 (836/1252)	N/A
<i>Acinetobacter</i> spp.	4.0 (119/2964)	84.9 (2109/2484)	58.4 (1298/2224)
<i>Klebsiella</i> spp.	23.0 (611/2661)	19.7 (558/2829)	22.4 (559/2491)

N/A, not applicable.

<sup>a</sup> Numbers in parentheses indicate resistant isolates to total number of tested isolates.

# Μεταδιδόμενη με πλασμίδια αντοχή στην Κολιστίνη

---

## Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study

*Yi-Yun Liu\*, Yang Wang\*, Timothy R Walsh, Ling-Xian Yi, Rong Zhang, James Spencer, Yohei Doi, Guobao Tian, Baolei Dong, Xianhui Huang, Lin-Feng Yu, Danxia Gu, Hongwei Ren, Xiaojie Chen, Luchao Lv, Dandan He, Hongwei Zhou, Zisen Liang, Jian-Hua Liu, Jianzhong Shen*

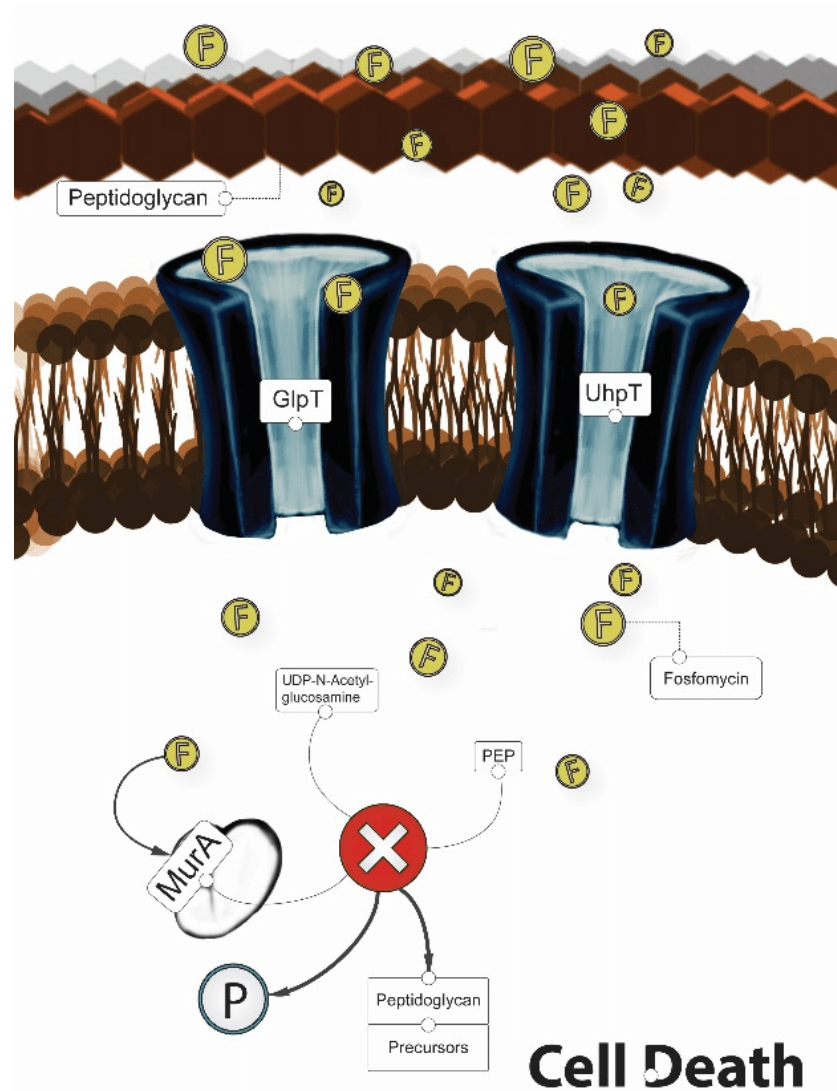


# Φωσφομυκίνη

- Ανακάλυψη 1969 (Ισπανία)
- Παράγωγο φωσφονικού οξέος
- Αναστέλει το πρώτο ειδικό ενζυμικό βήμα για την βιοσύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος
- Δραστικότητα έναντι Gram-θετικών και Gram-αρνητικών αεροβίων παθογόνων
  - Κύρια εξαίρεση το *A. baumannii*
  - Έλειψη διασταυρούμενης αντοχής με άλλα αντιμικροβιακά

Φωσφομυκίνη  
μηχανισμός  
δράσης:

αναστολή  
αρχικού σταδίου  
της βιοσύνθεσης  
του κυτταρικού  
τοιχώματος



# Φωσφομυκίνη: φαρμακοκινητική - φαρμακοδυναμική

- Μικρό, υδρόφιλο μόριο (MW 138 Da)
- Κατανομή στους περισσότερους ιστούς
- Αποβολή από τα νεφρά
  - Υψηλές συγκεντρώσεις
- Χαμηλή τοξικότητα
  - Γαστρεντερικές διαταραχές
  - Υψηλό φορτίο Na<sup>+</sup> (δι-νατριούχο άλας)
    - 1 g FOS περιέχει 0.25 g Na
    - 24 g FOS περιέχουν 5.9 g Na
    - Υποκαλιαιμία
- Ταχεία βακτηριοκτόνος δράση

# Φωσφομυκίνη: φαρμακοκινητική/ φαρμακοδυναμική

- In vitro βακτηριοκτόνο έναντι *E. coli* , αλλά όχι έναντι *K. pneumoniae* *P. mirabilis*
- Ευρύ φάσμα έναντι Gram + και Gram – παθογόνων και έναντι MDR στελεχών, ελάχιστη σύνδεση με πρωτεΐνες, πολύ καλή διάχυση σε ιστούς και βιομεμβράνες
- AUC/MIC : καλύτερος δείκτης αποτελεσματικότητας
- Οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου μετά από του στόματος ή IV χορήγηση διαφέρουν σημαντικά μεταξύ ασθενών σχετιζόμενες με τη νεφρική λειτουργία

# Επαναξιολόγηση της Φωσφομυκίνης

Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2008) 27:439–443  
DOI 10.1007/s10096-007-0456-4

ARTICLE

## **Antimicrobial susceptibility of multidrug-resistant Gram negative bacteria to fosfomicin**

**M. E. Falagas · M. D. Kanellopoulou ·  
D. E. Karageorgopoulos · G. Dimopoulos ·  
P. I. Rafailidis · N. D. Skarmoutsou · E. A. Papafrangas**

---

## **Fosfomicin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum $\beta$ -lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review**

*Matthew E Falagas, Antonia C Kastoris, Anastasios M Kapaskelis, Drosos E Karageorgopoulos*

*Lancet Infect Dis 2010; 10: 43-50*

# Θεραπεία με φωσφομυκίνη

- ΡΟ (Trometamol): ένδειξη για λοιμώξεις κατώτερου ουροποιητικού (ανεπίπλεκτα από *E. coli* και *E. faecalis*)
- ΙV: βιβλιογραφία κυρίως για *E. coli* και *P. aeruginosa*
- Πιθανότητα ανάπτυξης/επιλογής αντοχής κατά την θεραπεία
  - Αυτόματες σημειακές χρωμοσωμιακές μεταλλάξεις
  - Στην *K. pneumoniae* μεγαλύτερη συχνότητα ( $10^{-6}$ ) *in vitro* από την *E. coli*
- Χορήγηση σε συνδυαστική θεραπεία

Karageorgopoulos DE, et al. J Antimicrob Chemother. **2011**; 67:255–268

Karageorgopoulos DE, et al. J Antimicrob Chemother. **2012**; 67:2777–9

# Ανάπτυξη αντοχής στη φωσφομυκίνη κατά τη θεραπεία συμπαρασύρει τα MICs των καρβαπενεμών

**Table 1.** Activity of selected antibiotics [Etest MICs (mg/L)] against KPC-producing *K. pneumoniae* isolates

Antibiotic	Clinical isolate					
	1	1F	2	2F	3	3F
Fosfomycin	32	>1024	32	>1024	12	128
Imipenem	3	>32	6	>32	4	>32
Meropenem	4	>32	8	>32	8	>32
Cefotaxime	32	>256	64	128	32	>256
Ceftriaxone	96	>256	256	>256	128	>256
Cefepime	16	>256	64	128	32	>256
Cefoxitin	64	>256	96	>256	64	>256

## Φωσφομυκίνη για λοιμώξεις από *K. pneumoniae* ή *P. aeruginosa* σε ελληνικές ΜΕΘ

- Φωσφομυκίνη σε συνδυασμό με άλλα αντιβιοτικά
- 48 αξιολογήσιμοι ασθενείς (41 *K. pneumoniae*)
- Θνητότητα από κάθε αιτία 28 ημερών 37.8%
- Ενθαρρυντικά αποτελέσματα από υποαναλύσεις στη σοβαρή σήψη/σηπτικό σοκ, λοιμώξεις από στελέχη με αντοχή στα υπόλοιπα αντιβιοτικά, πρώιμη χορήγηση φωσφομυκίνης
- Ανάπτυξη αντοχής σε 3 περιπτώσεις



# Αντοχή και βιολογικό κόστος

*J Antimicrob Chemother* 2012; **67**: 255–268  
doi:10.1093/jac/dkr466 Advance Access publication 16 November 2011

**Journal of  
Antimicrobial  
Chemotherapy**

---

## **Fosfomycin: evaluation of the published evidence on the emergence of antimicrobial resistance in Gram-negative pathogens**

**Drosos E. Karageorgopoulos<sup>1</sup>, Rui Wang<sup>2</sup>, Xu-hong Yu<sup>3</sup> and Matthew E. Falagas<sup>1,4,5\*</sup>**

<sup>1</sup>*Alfa Institute of Biomedical Sciences (AIBS), Athens, Greece;* <sup>2</sup>*Department of Pharmacology, The Chinese PLA General Hospital, Beijing, China;* <sup>3</sup>*Department of Clinical Pharmacy, The Chinese PLA 305 Hospital, Beijing, China;* <sup>4</sup>*Department of Medicine, Henry Dunant Hospital, Athens, Greece;* <sup>5</sup>*Department of Medicine, Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA*

## Αντοχή επηρεάζει τη μεταφορά των υδατανθράκων

# Συστηματικές λοιμώξεις από MDR Gram-παθογόνα για τις οποίες έχει χρησιμοποιηθεί η φωσφομυκίνη σε συνδυασμούς αντιβιοτικών

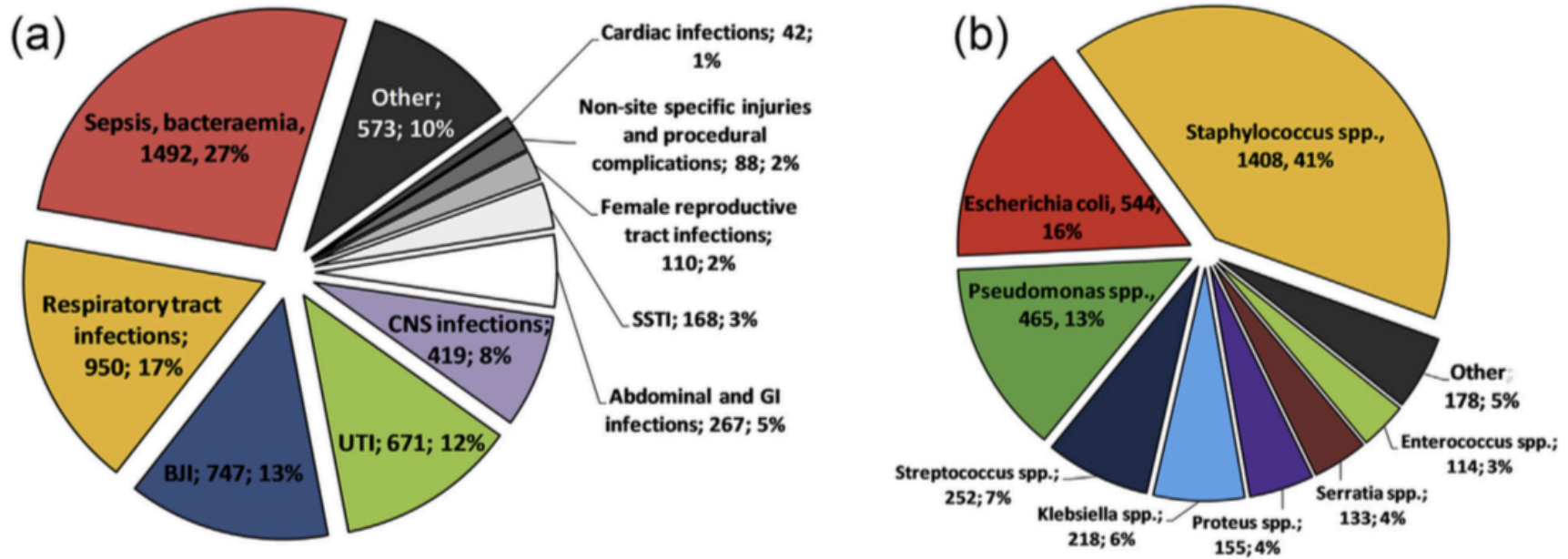
- Εντεροβακτηριακά, MDR , XDR στελέχη
  - Στελέχη που παράγουν ESBL, KPC, MBL
- MDR στελέχη *P. aeruginosa*
  - Υψηλά ποσοστά αντοχής
  - Συνδυαστική θεραπεία με καρβαπενέμες ή κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη μελετάται

## Intravenous fosfomycin—back to the future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature

B. Grabein <sup>1</sup>, W. Graninger <sup>2</sup>, J. Rodríguez Baño <sup>3,4</sup>, A. Dinh <sup>5</sup>, D.B. Liesenfeld <sup>6,\*</sup>

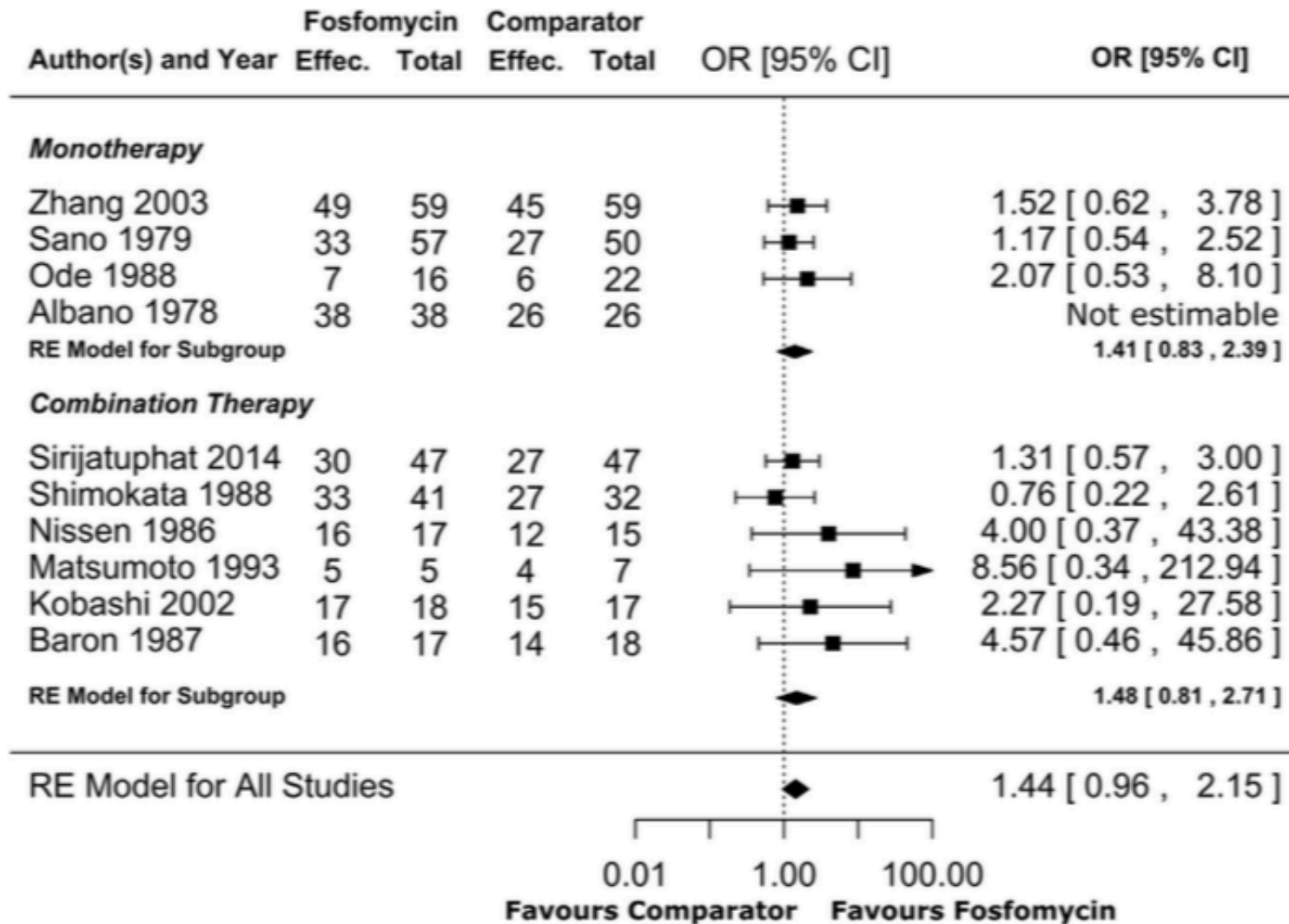
- 128 studies on intravenous fosfomycin in 5527 patients were evaluated
- Favourable safety profile, with generally mild adverse events not requiring discontinuation of treatment
- Resistance development during fosfomycin monotherapy was 3.4% (95% CI: 1.8%-5.1%)

# Κλινικά σύνδρομα και παθογόνα έναντι των οποίων μελετήθηκε η Φωσφομυκίνη



**Fig. 2.** Descriptive summary of the studies reviewed here. (a) Numbers of patients treated with intravenous fosfomycin by treatment indication as per MedDRA version 19.0. BJI, bone and joint infections; UTI, urinary tract infections; CNS, central nervous system infections; SSTI, skin and soft-tissue infections. (b) Absolute numbers of microbiological isolates reported by pathogen.

# Αποτελέσματα μετα-ανάλυσης (315 ασθενείς) Φωσφομυκίνη σε μονοθεραπεία ή συνδυασμό



# Effect of 5-Day Nitrofurantoin vs Single-Dose Fosfomycin on Clinical Resolution of Uncomplicated Lower Urinary Tract Infection in Women

## A Randomized Clinical Trial

Table 3. Clinical and Microbiologic Outcomes

Clinical and Bacteriologic Outcome	No./Total No. (%)		Difference, % (95% CI)	P Value <sup>a</sup>
	Nitrofurantoin (n = 255)	Fosfomycin (n = 258)		
<b>Primary Outcome</b>				
Clinical response at 28 d <sup>b</sup>				
Clinical resolution	171/244 (70)	139/241 (58)	<b>12 (4-21)</b>	.004
Microbiologic response at 28 d <sup>b</sup>				
Culture obtained/baseline culture positive	175/194 (90)	163/183 (89)		
Bacteriologic success through 28 d	129/175 (74)	103/163 (63)	11 (1-20)	.04



ELSEVIER

# Clinical Microbiology and Infection

Volume 24, Issue 5, May 2018, Pages 528-532



Original article

## High interindividual variability in urinary fosfomycin concentrations in healthy female volunteers

R.A. Wijma<sup>1</sup>  , B.C.P. Koch<sup>2</sup>, T. van Gelder<sup>2</sup>, J.W. Mouton<sup>1</sup>

*J Antimicrob Chemother*  
doi:10.1093/jac/dkx441

**Journal of  
Antimicrobial  
Chemotherapy**

### **Fosfomycin efficacy and emergence of resistance among Enterobacteriaceae in an *in vitro* dynamic bladder infection model**

Iain J. Abbott<sup>1,2</sup>, Joseph Meletiadis<sup>2,3</sup>, Imane Belghanch<sup>2</sup>, Rixt A. Wijma<sup>2</sup>, Lamprini Kanioura<sup>2</sup>, Jason A. Roberts<sup>4,5</sup>, Anton Y. Peleg<sup>1,6</sup> and Johan W. Mouton<sup>2\*</sup>



# Fosfomycin for Injection (ZTI-01) Versus Piperacillin-tazobactam for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infection Including Acute Pyelonephritis: ZEUS, A Phase 2/3 Randomized Trial

Keith S. Kaye,<sup>1</sup> Louis B. Rice,<sup>2</sup> Aaron L. Dane,<sup>3</sup> Viktor Stus,<sup>4</sup> Olexiy Sagan,<sup>5</sup> Elena Fedosiuk,<sup>6</sup> Anita F. Das,<sup>7</sup> David Skarinsky,<sup>8,a</sup> Paul B. Eckburg,<sup>8,a</sup> and Evelyn J. Ellis-Grosse<sup>8,a</sup>

- Μονοθεραπεία με
  - IV Fosfo 6 g x 3 έναντι
  - IV Pip/Tazo 4,5 g x 3 για 7 ημ
- 465 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν



# Αποτελέσματα Μελέτης ZEUS

Outcome	IV Fosfo	IV Pip/Taz	Difference, % (95% CI)
Overall success	64.7%	54.5%	10.2 (-0.4, 20.8)
Clinical cure at TOC	90.8%	91.6%	-0.8 (-7.2, 5.6)
Eradication	65.8%	56.2%	9.6 (-1.0, 20.1)
≥4-fold increase in MIC	8	6	
Hypokalemia	6.4%	1.3%	

## BMJ Open Daptomycin plus fosfomycin versus daptomycin monotherapy in treating MRSA: protocol of a multicentre, randomised, phase III trial

- 155 τυχαιοποιήθηκαν: 74 σε συνδυαστική θεραπεία και 81 σε μονοθεραπεία
- Επιτυχής έκβαση @ ToC (6 εβδομάδες): 54% vs. 42%, διαφορά, 12.1%; 95% ΔΕ, 0%-27.0%
- Επιτυχής έκβαση στις 7 ημέρες: 93% vs. 76.5%, διαφορά, 16.7%; 95% ΔΕ, 5.4%-27.7%
- ΑΕς: όχι στατιστικώς περισσότερες με τη συνδυαστική θεραπεία

Shaw E, et al. BMJ Open. 2015;5(3)

Pujol, M, et al. Abstract LB3. Presented at ID Week; Oct. 3-7, 2018; San Francisco

# Φωσφομυκίνη : δοσολογία σε IV χρήση

Νεφρική κάθαρση, ml/min	IV δοσολογία
≥ 40	16-24 g
30-40	8 g δόση φόρτισης, κατόπιν 4 g x 3
20-30	6 g δόση φόρτισης , κατόπιν 3 g x 3
10-20	4 g δόση φόρτισης, κατόπιν 2 g x 3
< 10	2 g δόση φόρτισης, κατόπιν 1 g x 3
Αιμοκάθαρση	2 g δόση φόρτισης , κατόπιν 2 g μετά αιμοκάθαρση

# Φωσφομυκίνη : ανεπιθύμητες ενέργειες

## IV χορήγηση

- Υποκαλιαιμία
- Εξάνθημα
- Θρομβοφλεβίτις
- Γαστρεντερικές διαταραχές

## Από του στόματος χορήγηση

- Γαστρεντερικές διαταραχές

*Infect Dis Ther 2015; 4(4)*

# Συμπεράσματα

- Τα παλαιότερα αντιβιοτικά μπορεί να αποτελέσουν προσωρινή λύση στο πρόβλημα της αντιμικροβιακής αντοχής μέχρι την εισαγωγή νέων αντιβιοτικών
- Η ορθή αξιολόγηση της βιβλιογραφίας μπορεί να δώσει χρήσιμες και ξεχασμένες πληροφορίες
- Σύγχρονες μελέτες χρειάζονται για την καλύτερη κατανόηση των ιδιοτήτων τους
- Η ευρεία χρησιμοποίηση τους στην πράξη μοιραία οδηγεί στην ανάπτυξη αντοχής και «αχρήστευση» τους