

IN DEPTH REVIEW

Colistina: una review della letteratura



Elio Antonucci¹, Fabio Silvio Taccone², Giuseppe Regolisti¹, Aderville Cabassi¹, Santo Morabito³, Valentina Pistolesi³, Tommaso Di Motta¹, Enrico Fiaccadori¹

(1) *Unità di Fisiopatologia dell'Insufficienza Renale Acuta e Cronica Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Università degli Studi di Parma, Parma*

(2) *Department of Intensive Care, Erasme University Hospital Université de Bruxelles (ULB) Bruxelles, Belgio*

(3) *Nefrologia e Dialisi, Umberto I, Policlinico di Roma "Sapienza", Università di Roma, Roma*

Corrispondenza a: Prof. Enrico Fiaccadori; Unità di Fisiopatologia dell'Insufficienza Renale Acuta e cronica Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Università degli Studi di Parma Via Gramsci 14 43100 Parma;
Mail: enrico.fiaccadori@unipr.it

Abstract

La colistina (CS o polimixina E) è un antibiotico con attività battericida concentrazione-dipendente appartenente alla classe delle polimixine utilizzato per il trattamento delle infezioni ospedaliere da batteri Gram-negativi multi-resistenti. In Italia sono disponibili attualmente due forme farmacologiche: la CS solfato, e il colimestato sodico o colistina sodio metansulfonato (CMS), quest'ultimo caratterizzato da una minor tossicità rispetto alla CS quando somministrato per via parenterale. Il CMS viene per la maggior parte eliminato immutato nelle urine, mentre una quota ematica è destinata a idrolisi spontanea a CS. La farmacocinetica della CS è differente in rapporto alla via di somministrazione, che può essere endovenosa, intramuscolare, inalatoria o intratecale/intraventricolare. L'effetto collaterale più frequentemente osservato è la nefrotossicità, che riconosce meccanismi complessi e, almeno in parte, dose-dipendenti, e che si manifesta con danno renale acuto, proteinuria e alterazioni tubulari. Nei pazienti sottoposti a trattamento dialitico, i dati sulla farmacocinetica di CMS e CS sono limitati e a volte discordanti. In corso di metodiche sostitutive della funzione renale, sia intermittenti che continue, la rimozione del farmaco può essere rilevante, per cui si consiglia di utilizzare dosaggi adeguati e, comunque, più elevati rispetto a quelli comunemente indicati.

Parole chiave: colimestato sodico, colistina, dialisi, insufficienza renale

Colistin: a review

Colistin (CS) is a polymyxin with bactericidal activity, which is increasingly used in nosocomial infections associated with multidrug-resistant Gram-negative bacteria (MDR-GNB).

Intravenous CS is usually administered as a less toxic pro-drug, i.e. colistin sodium methanesulfonate (CMS). In water-containing solutions, CMS undergoes a spontaneous hydrolysis to form a complex mixture of partially sulfomethylated derivatives and CS. Pharmacokinetic of CS is dependent on the route of administration, i.e. parenteral, intramuscular, nebulized, intrathecal/intraventricular. Renal toxicity is the most common adverse effect of CS treatment, as the drug is excreted primarily by the kidney and elevated levels of CS may further impair renal function, with a dose-dependent effect. Clinical manifestations of CS associated nephrotoxicity include acute kidney injury, proteinuria and tubular damage. Only few data are currently available on the effects of different renal replacement therapy modalities on CS pharmacokinetics. In patients undergoing the most efficient forms of renal replacement therapies, the extracorporeal clearance of CMS may result in a substantial removal of the antibiotic. Thus, in this setting, the

recommended daily doses should be increased. Future studies should better explore CS pharmacokinetics in patients undergoing different modalities of renal replacement therapy.

Key words: colistin, colistin methanesulfonate, renal failure, renal replacement therapy

Introduzione

Le infezioni nosocomiali da batteri Gram negativi (GNB) multi-resistenti (MDR) sono in progressivo aumento e si associano ad elevata mortalità/morbilità e ad aumento dei costi sanitari [1].

Nel caso specifico dei GNB non-fermentanti (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacteriaceae* carbapenemasi produttrici) l'approccio terapeutico può risultare particolarmente complesso, sia per il crescente sviluppo di resistenze multiple verso gli antibiotici comunemente utilizzati, che per la limitata disponibilità di nuove molecole [2]. Alla luce di tali osservazioni, sono stati di recente reintrodotti nella pratica clinica antibiotici da tempo inutilizzati per gli importanti effetti collaterali, come ad esempio la colistina (CS). Introdotta nella pratica clinica nel 1958, e successivamente abbandonata nel corso dei primi anni '80 a causa di una non trascurabile nefro- e neurotossicità, la CS è un antibiotico ad attività battericida concentrazione-dipendente sui GNB, compresi *P. aeruginosa* e *A. baumannii* [3]. Allo stato attuale la CS riveste un ruolo di rilievo nel trattamento delle infezioni nosocomiali da GNB MDR, come polmoniti associate a ventilatore (VAP), infezioni delle vie urinarie (IVU), batteriemie, infezioni associate a catetere venoso centrale (CVC), peritoniti, infezioni di ferite chirurgiche e meningiti [4]. Pur avendo un'importante attività antibatterica nei confronti dei MDR GNB, ed anche una potente attività anti-endotossinica diretta, la CS rimane una molecola datata. Come tale, infatti, non è stata sottoposta alle moderne procedure di controllo dello sviluppo e della sicurezza alle quali sono state invece obbligatoriamente assoggettate le molecole antibiotiche più recenti. Inoltre, le informazioni sulla sua farmacocinetica (PK) sono scarse, soprattutto nei pazienti con insufficienza renale cronica o con danno renale acuto (AKI, Acute Kidney Injury), in particolare in corso di terapia sostitutiva della funzione renale (RRT, Renal Replacement Therapy).

In questa rassegna saranno descritte le caratteristiche chimiche, farmacodinamiche e farmacocinetiche della CS. Inoltre, verranno approfondite la tossicità e le caratteristiche di utilizzo della CS nei soggetti con anomalie della funzione renale e in quelli sottoposti a RRT, con particolare riferimento ai pazienti critici con AKI in terapia intensiva.

Struttura chimica

La CS è un polipeptide appartenente alla famiglia delle polimixine, prodotte dal *Bacillus polymyxa subspecies colistinus* [5] (full text). Si contano 30 differenti polimixine, di cui solo due introdotte nella pratica clinica, la CS-A (polimyxina E1) e la CS-B (polimyxina E2) [6]. Di queste, la CS-A è considerata meno tossica della B [7]. La CS (peso molecolare medio di 1163 Da) ha una struttura ad anello peptidico idrofilico policationico (Figura 1), composto da 10 aminoacidi ed una coda idrofobica costituita da un acido grasso [8]. L'antibiotico è anfifilico, con una distribuzione omogenea nel liquido extracellulare, ma limitata a livello intracellulare. La CS raggiunge concentrazioni adeguate in numerosi tessuti quali fegato, reni, muscoli, cuore e polmoni, ma non supera la barriera ematoencefalica, se integra. La CS è disponibile in Italia (e in Europa) per somministrazione parenterale sotto forma di colimestato sodico o CS sodio metansulfonato (CMS, peso molecolare medio 1743 Da), un pro-farmaco utilizzabile anche per via intramuscolare e inalatoria. La colistina solfato è somministrabile

unicamente per via orale - essenzialmente per decontaminazione intestinale - o per via topica nelle infezioni cutanee. CMS contiene in proporzioni variabili il sale sodico metan-sulfonato della CS-A e della CS-B. CMS e CS esplicano la loro attività battericida secondo un meccanismo concentrazione-dipendente, con un moderato effetto post-antibiotico (PAE) a concentrazioni più elevate [9] (full text). CMS è un pro-farmaco inattivo, con debole legame proteico [10] (full text), instabile in vitro ed idrolizzato in vivo ad un complesso di 32 derivati sulfometilati, tra i quali predominano CS-A e CS-B [11]. Data la tossicità associata alla somministrazione parenterale e inalatoria, la CS viene somministrata sotto forma di CMS. A differenza del CMS, rapidamente idrolizzato nel plasma, la CS è invece stabile per molti giorni a temperatura ambiente. La Figura 2 mostra la struttura chimica di CS e la conversione da mg a U.I. Nelle informazioni di accompagnamento al farmaco in Italia e in Europa le unità di CS base non sono di solito indicate, mentre invece vengono utilizzate negli USA (1 milione di U.I. di CMS corrispondono a circa 30 mg di CS base) [12].

Farmacodinamica

La CS agisce sulla membrana citoplasmatica dei GNB; infatti, la protonizzazione in soluzione acquosa conferisce alla CS proprietà surfattanti, e cioè di detergente cationico, che sono alla base sia dell'attività antibatterica del farmaco che della sua tossicità. La porzione policationica della CS interagisce in particolare con la porzione anionica del lipopolisaccaride (LPS), componente principale della membrana esterna dei GNB, spiazzando con meccanismo competitivo i ponti di calcio e magnesio che stabilizzano l'LPS [13], con aumento della permeabilità di membrana e liberazione del contenuto cellulare [14] (full text). La capacità della CS di legare LPS rende la molecola capace di attività anti-endotossinica diretta [15]. Agendo sulla parete batterica, la CS ha una attività battericida indipendente dal metabo-

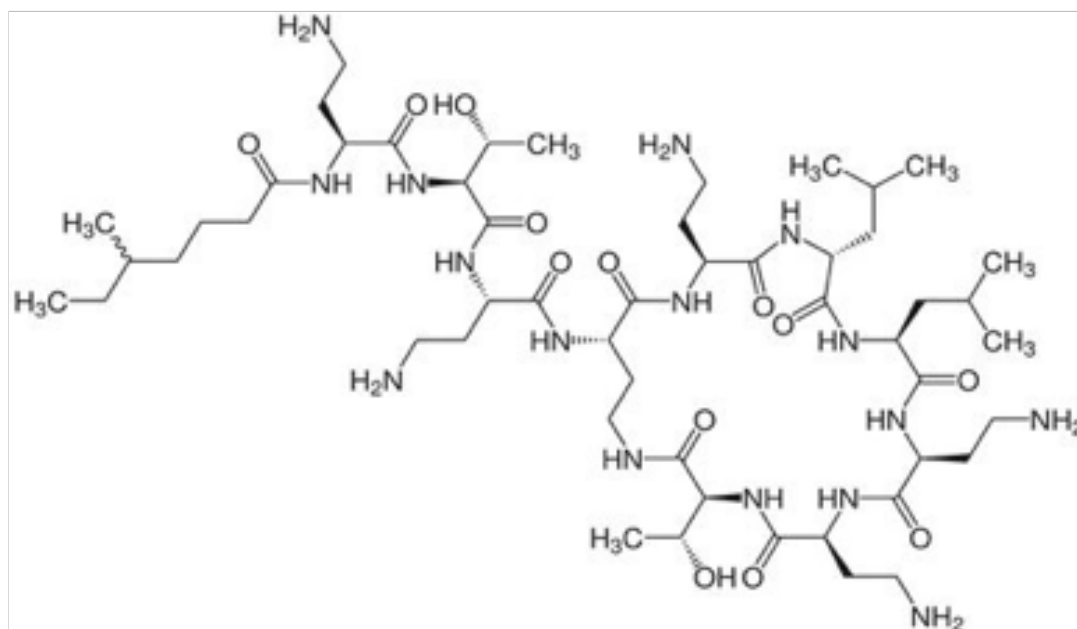


Figura 1.

Formula chimica colistina e formule di conversione.

Forma farmaceutica: disponibile in Italia come colistimetato sodico (CMS) fiale da 1000000 U.I.

Conversione: 1000000 U.I. di CMS corrispondono a 80 mg di CMS (= 30 mg di colistina base). Per passare da mg a U.I. di CMS è necessario moltiplicare i mg per 12500. Poiché la Cs ha un peso medio (Cs A e CS B) di 1163 mentre il CMS ha un peso medio di 1743, il coefficiente per passare da mg CMS a mg di CS base è 0.667

lismo batterico e che si esercita sia sui batteri in fase quiescente che in fase di attiva moltiplicazione. Ciò rende almeno in parte ragione del ritardo osservato tra l'introduzione della CS e la successiva comparsa di resistenze [16] (full text). L'effetto battericida è molto rapido (1-2 ore).

Spettro d'azione

La CS ha uno spettro antibatterico limitato. Infatti, esplica la sua maggiore attività nei confronti di *Enterobacteriaceae* (esclusi *Proteus* spp., *Morganella morganii*, *Providencia* spp. e *Serratia* spp.), *Acinetobacter* spp. e *Pseudomonas aeruginosa* [17], mentre non ha alcuna attività nei confronti dei cocchi Gram-positivi, dei cocchi Gram-negativi e della maggior parte dei microorganismi anaerobi [16] (full text). La sensibilità alla CS dimostrata con i metodi usuali (es., dischi di diffusione) non è il metodo raccomandato dall'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), per cui la tecnica del brodo di diluizione resta tuttora il riferimento. Secondo EUCAST, i break-points per sensibilità e resistenza sono rispettivamente ≤ 2 mg/L e > 2 mg/L per le *Enterobacteriaceae*, ≤ 4 mg/L e > 4 mg/L per *P. aeruginosa* [18]. Precedenti studi hanno rilevato differenze farmacodinamiche nell'attività battericida in funzione del patogeno esaminato [9] (full text) [19] (full text)). La CS, ad esempio, è particolarmente attiva nei confronti di *A. baumannii* con minima esposizione ($0.5 \times \text{MIC}$), e con un meccanismo battericida dipendente dalla concentrazione batterica e modesto PAE [20] (full text). In generale, le dosi di CS di solito consigliate in letteratura si dimostrano già efficaci soprattutto verso *A. baumannii* e *K. pneumoniae*. Viceversa, concentrazioni più elevate sembrerebbero incrementare solo gli effetti negativi legati alla tossicità, soprattutto renale. Dosi elevate di CS possono trovare utilizzo solo in pazienti affetti da shock settico ed elevato volume di distribuzione, con funzione renale preservata o in presenza di iperfiltrazione glomerulare. Al contrario, dosi inadeguate di CS, somministrate per tempi protratti, possono favorire l'insorgenza di resistenze [20] (full text).

Resistenze batteriche

Fino a poco tempo fa, l'acquisizione di resistenze verso CS era evenienza rara, per il meccanismo d'azione e l'utilizzo clinico infrequente [16] (full text). Negli ultimi anni, questo problema risulta tuttavia in aumento, verosimilmente a causa del crescente utilizzo di tale

DOSE D' ATTACCO: $C_{ss} \text{ target} \times V_d = 3.5 \times (2 \times \text{PCI}) = 7 \times \text{PCI}$

DOSE DI MANTENIMENTO: $C_{ss} \text{ target} \times \text{CL}_{\text{tot}}$

$\text{CL}_{\text{tot}} = \text{CL}_{\text{nonrenale}} + \text{CL}_{\text{renale}} + \text{CLRRT}$

(dove $\text{CL}_{\text{nonrenale}} = 30$ L/die; $\text{CL}_{\text{renale}} = 1.5 \times \text{CrCl}$; $\text{CLRRT} = 160$ nelle metodiche continue)

(V_d è il volume di distribuzione; $C_{ss} \text{ target}$ è lo steady state desiderato delle concentrazioni di colistina = ca. 3.5 mg/L; PCI è il peso corporeo ideale espresso in Kg; CL_{tot} è la clearance totale di colistina; CrCl è la clearance della creatinina; RRT = renal replacement therapy).

Ref. bibl.: Pogue JM et al., Clin Infect Dis 2011; 53:879 (83); Garonzik SM et al., Antimicrob Agents Chemother 2011; 55:3284 (42)

Figura 2.

Formule per il calcolo della dose d'attacco e della dose di mantenimento di colistina
Algoritmo di adattamento delle dosi di CS nella CRRT

antibiotico soprattutto nei pazienti critici. Tuttavia, secondo il SENTRY Antimicrobial Surveillance Program [21], i tassi di resistenza alla CS si mantengono globalmente ancora bassi in una vasta gamma di patogeni Gram-negativi (0.4% di *P. aeruginosa*, 0.9% di *Acinetobacter spp.* e 1.5% di *Klebsiella spp.*). Un trend di maggiore resistenza è stato riscontrato in alcune regioni dell'America Latina e dell'Asia tra il 2006 e il 2009 [22] (full text). Inoltre, il 12% dei ceppi di *Klebsiella* resistenti all'imipenem sarebbero resistenti anche alla CS, rispetto all'1.4% di tutti gli altri ceppi di *Klebsiella spp.* [23] (full text), suggerendo possibili meccanismi di resistenza crociata tra differenti classi di antibiotici.

I meccanismi di resistenza comunemente descritti fanno riferimento a modificazioni della membrana citoplasmatica ed esterna dei Gram-negativi, o dei suoi componenti, come il LPS, oppure a resistenze adattative mediante l'attivazione di pompe ad efflusso o, infine, all'etero-resistenza. Le variazioni strutturali di membrana più comunemente osservate riguardano la riduzione quantitativa di LPS, Mg⁺⁺ o Ca⁺⁺ [24] (full text), modificazioni del lipide A, o la sostituzione dei componenti del LPS con molecole che hanno minore affinità per la CS [25]. L'attivazione delle pompe di efflusso, già descritte per altri antibiotici cationici come gli aminoglicosidi [26] (full text), è l'ipotesi più plausibile per spiegare la resistenza adattativa. L'etero-resistenza (resistenza manifestata da una parte della popolazione microbica considerata essere suscettibile all'antibiotico) è stata inizialmente documentata in ceppi di *A. baumannii* nel 2006 [20] (full text). Tale fenomeno è stato descritto anche per altri bacilli Gram-negativi, e sembra essere un evento frequente tra i ceppi trattati con CS [8] [27] (full text). La potenziale presenza di subpopolazioni resistenti alla CS già prima della terapia, e la rapida diffusione di resistenze nelle popolazioni batteriche trattate con la CS, suggerisce di utilizzare con cautela la CS in monoterapia, adottando invece combinazioni con altri antibiotici, specie nei pazienti critici [28] [29] (full text) [30] (full text). Sono state indagate differenti associazioni di antibiotici, ma il confronto non è agevole per le differenti metodiche di studio (curve time-kill, microdiluizione, E-tests). Inoltre, la rilevanza clinica di tali associazioni rimane in gran parte non dimostrata, trattandosi di studi in vitro. Nonostante queste limitazioni, è stato documentato un buon sinergismo tra CS e rifampicina verso *A. baumannii* [28], tra CS e ceftazidime verso *P. aeruginosa* [29] (full text), e tra CS e carbapenemi verso *K. pneumoniae* [30] (full text).

Farmacocinetica (pk)

I dati sulla PK della CS disponibili in letteratura sono spesso contrastanti. Gli studi soffrono di numerose limitazioni, tra le quali scarsa numerosità delle popolazioni esaminate, eterogeneità delle medesime e dei modelli farmacocinetici adottati, nonché diversi metodi di dosaggio dei livelli di CS. I problemi legati alla misurazione dei livelli di CS nei liquidi biologici derivano dall'utilizzazione in passato di metodiche che non consentivano di differenziare CMS da CS e dalla conversione ex vivo (cioè nel sangue/plasma del prelievo) da CMS a CS, che comporta la misurazione di concentrazioni artificialmente più elevate di CS rispetto a quelle presenti nel paziente [12]. Il legame farmaco-proteico della CS è relativamente basso (CS unbound 26-41%) [31] (full text); nel caso della CS-A è concentrazione-dipendente (es., diminuisce per livelli totali più elevati), nel caso della CS-B è costante (circa 43%). La CS non viene assorbita se somministrata *per os* (tranne che nel caso dei neonati o in presenza di gravi alterazioni strutturali della mucosa intestinale). In volontari sani, CMS e colistina hanno un volume di distribuzione apparente basso (14.0 e 12.4 litri, rispettivamente), e sostanzialmente corrispondente al volume extracellulare [32]; nei pazienti in terapia intensiva sono stati riportati valori di 0.3 L/Kg [33]. In generale, dopo somministrazione parenterale, il 60% di CMS viene direttamente escreto immodificato nelle urine, mentre solo una piccola frazione (< 30%) viene idrolizzata a CS [32] [34]. L'eliminazione biliare è praticamente nulla.

Meno dell'1% della CS formata (15-30% del CMS) viene eliminato dal rene [20] (full text). L'emivita di CMS è di 2.3 ore, quella di CS 14.4 ore [35] (full text). In corso di insufficienza renale, l'escrezione renale di CMS è ridotta, derivandone una maggiore conversione a CS [36] (full text). I valori di clearance totale sono rispettivamente di 148 ml/min per il CMS e di 48.7 ml/min per la CS [32]. Numerosi studi basati su vie di somministrazione differenti hanno analizzato la PK della CS in modelli animali, ma solo recentemente sono stati eseguiti studi più approfonditi nell'uomo.

Somministrazione per via endovenosa

Nei primi studi su animali le concentrazioni massime nel siero sono state raggiunte a circa 1 ora dalla somministrazione di CMS [37]. Dopo una singola dose parenterale di 5 mg/Kg di CMS la penetrazione della CS nei differenti tessuti (rene, fegato, polmone, cuore e muscolo scheletrico) era il fattore dominante nella cinetica di distribuzione ed eliminazione. Infatti, meno del 65% della dose di CS era presente nelle urine a 48 ore dalla somministrazione, mentre più del 50% delle dosi iniziali si riscontrava ancora nei tessuti, in modo particolare nel muscolo scheletrico [38]. Vari studi hanno indagato su quale fosse l'indice PK/PD meglio correlato all'attività battericida della CS. Dati provenienti sia da sperimentazioni in vitro che su animali [39] (full text) [40] (full text) hanno concordato nel considerare il rapporto AUC/MIC come il migliore indice predittivo di tale attività battericida. Tuttavia, sono pochi i dati PK/PD ottenuti su pazienti critici. La PK allo steady-state di colistina è stata di recente analizzata in 13 pazienti adulti affetti da VAP da GNB [41]. La dose media di CMS era di 2 milioni U.I. ogni 8 ore per almeno due giorni di trattamento. Allo steady-state il rapporto AUC₀₋₂₄/MIC era di 17.3 ± 9.3 con concentrazioni di colistina praticamente nulle nel lavaggio broncoalveolare, a dimostrazione che, in tale contesto clinico, la dose proposta era verosimilmente inadeguata.

Altri studi su pazienti critici [31] (full text) [35] (full text) trattati con 3 milioni di U.I. di CMS tre volte al giorno e studiati dopo la prima (dose carico) e la quarta somministrazione (dose allo steady-state) hanno documentato che il picco di concentrazione plasmatica di CS si osservava a distanza di 7 ore dalla prima somministrazione, con emivita media di CMS e CS rispettivamente di 2.2-2.3 h e 14.4-18.5 h [35] (full text). La concentrazione di CS raggiungeva lo steady state a 48-72 ore dall'inizio del trattamento; allo scopo di raggiungere la concentrazione target più velocemente e con somministrazioni meno frequenti, era suggerita la somministrazione di una dose carico di 6-9 milioni di U.I. di CMS, seguita da una dose di mantenimento di 4.5 milioni di U.I. ogni 12 ore. Tali risultati erano confermati in uno studio successivo su 105 pazienti critici nel quale erano proposte due equazioni, la prima per determinare la dose di carico, corretta in base al peso corporeo, la seconda per stabilire la dose di mantenimento giornaliera di CMS (in milioni di U.I.), corretta per la clearance della creatinina e per la concentrazione di CS desiderata allo steady-state [42] (full text).

In generale, per evitare la tossicità da CS, è consigliabile non eccedere i 10 milioni di U.I./die. La dose di mantenimento dovrebbe essere somministrata in 2-3 infusioni giornaliere della durata di 30 minuti ciascuna. È tuttavia possibile raggiungere dosaggi maggiori in caso di sepsi severa e shock settico, nel qual caso la dose consigliata può essere di 5 milioni U.I. fino a tre volte al giorno. In corso di mucoviscidosi, la posologia consigliata è di 0.5 milioni U.I./Kg ogni 8-12 ore, a seconda delle condizioni cliniche del paziente.

Somministrazione per via intramuscolare

Anche se la principale via di somministrazione per la CS è considerata quella endovenosa, alcuni studi in letteratura hanno utilizzato anche la somministrazione per via intramuscolare. In questo caso, il picco di concentrazione sierico della CS compare a 2 ore dalla

somministrazione, mentre l'antibiotico risulta dosabile nel siero anche a 6 ore dall'iniezione [43]. In altri studi su animali, la concentrazione di CS è risultata significativa nel parenchima renale anche a distanza di 14 giorni dalla sospensione del farmaco [44]. A oggi, tuttavia, non ci sono indicazioni all'utilizzo preferenziale della via intramuscolare di CS nell'uomo.

Somministrazione per via inalatoria

Recentemente, la CS è stata utilizzata anche per via inalatoria, soprattutto per il trattamento di polmoniti nosocomiali o VAP da GNB MDR [45]. L'efficacia dell'uso locale di CS nelle vie respiratorie (via intratracheale), è stata studiata inizialmente in modelli murini di polmonite da *A. baumannii* produttori di carbapenemasi. Il gruppo trattato con CS ha presentato un tasso di sopravvivenza a 72 ore significativamente superiore al gruppo di controllo, con cariche batteriche ridotte nel tessuto polmonare [46]. In un modello di polmonite da *P. aeruginosa* l'efficacia della CS nebulizzata è stata confrontata con quella della CS parenterale. I risultati suggeriscono per la CS nebulizzata un'attività battericida rapida ed efficace nel polmone ventilato [47]. Sebbene la PK degli agenti antimicrobici possa essere diversa nell'uomo e in condizioni sperimentali, questi dati supporterebbero la superiorità della somministrazione di CS direttamente nel sito di infezione, a livello delle vie respiratorie basse.

In uno studio nel quale il CMS veniva somministrato per via inalatoria a dosi di 1 milione di U.I. ogni 8 ore per 7 giorni in 12 pazienti critici con VAP [48], le mediane (IQs) delle concentrazioni di CS nel fluido di rivestimento dell'epitelio (ELF), erano rispettivamente 6.7 (4.8-10.1), 3.9 (2.5-6.0) e 2.0 (1.0-3.8) mg/L a 1, 4 e 8 ore dalla nebulizzazione [18]. Un recente studio retrospettivo in 208 pazienti critici affetti da VAP [49] ha confrontato la somministrazione di CS inalatoria + CS parenterale alla sola somministrazione parenterale. Il CMS veniva somministrato e.v. alla dose di 100000 U.I./Kg ogni 8-12 ore nei pazienti con funzione renale preservata e di 75000 U.I./Kg nei pazienti con filtrato inferiore a 50 mL/min, mentre la CS aerosolizzata era somministrata tre volte/die per una dose giornaliera complessiva di 3 milioni di U.I. Nei 166 pazienti con esami colturali post-trattamento antibiotico, l'eradicazione del germe patogeno (*A. baumannii*, *P. aeruginosa* o *K. pneumoniae*) era più frequente nel gruppo CMS e.v. + CS aerosolica rispetto al gruppo trattato con solo CMS parenterale (63% vs 50%, p=0.08), suggerendo che l'aggiunta della CS aerosolica alla terapia parenterale potrebbe essere vantaggiosa nel trattamento delle VAP indotte da GNB MDR.

Somministrazione per via intratecale o intraventricolare

Un utilizzo interessante ed ancora poco studiato della CS è quello rappresentato dalla via intratecale o intraventricolare. Sono assai limitati i casi riportati in letteratura che descrivono gli effetti di questa via di somministrazione, con dosaggi di CMS di 10 mg/die per 14-21 giorni per il trattamento delle ventricoliti e delle meningiti sostenute da MDR GN [50]. Studi precedenti, che avevano impiegato la CS per via endovenosa per il trattamento delle infezioni GNB MDR a carico del sistema nervoso centrale (SNC), avevano fornito tuttavia risultati non del tutto soddisfacenti, probabilmente per la scarsa conoscenza dei parametri PK/PD nel liquor e per la ridotta penetrazione della CS nel SNC [51] (full text) [52] (full text) [53].

Tossicità

La CS è nota per la neuro- e nefrotossicità, entrambe dose-dipendenti. Altri effetti avversi meno frequentemente documentati (incidenza inferiore al 2%) comprendono prurito, rash orticarioide ed eczema. Assai rara la comparsa di colite pseudo-membranosa e tossicità epatica [54].

Neurotossicità

Le prime evidenze sulla neurotossicità da CS risalgono agli anni '60 e riportano principalmente casi di parestesie, con incidenza variabile tra il 7 ed il 27%, ed insorgenza dopo somministrazione i.m. o parenterale dell'antibiotico [55] [56]. In realtà, le manifestazioni cliniche possono includere quadri neurologici multiformi, quali convulsioni, disturbi visivi, atassia, vertigini, delirium, miastenia e deficit neuro-muscolari fino all'arresto respiratorio. I fattori di rischio associati all'insorgenza di neurotossicità sono rappresentati da ipossia, sesso femminile, associazione con miorelassanti, steroidi, varie classi di sedativi, presenza di miastenia gravis e/o insufficienza renale [57]. I meccanismi patogenetici alla base della neurotossicità da CS non sono del tutto definiti [57], anche se, in generale, si è concordi nel definire un effetto neurotossico per azione diretta sulle cellule neuronali. Il blocco neuronale potrebbe essere correlato ad un alterato rilascio di acetilcolina a livello sinaptico [58]. Altre evidenze suggeriscono invece un meccanismo bifasico, con una fase iniziale caratterizzata da un agonismo competitivo recettoriale tra CS e acetilcolina ed una fase successiva, caratterizzata da depolarizzazione persistente e deplezione di calcio [57] [58]. Il trattamento della neurotossicità resta tuttora sintomatico. Una tossicità lieve-moderata si risolve solitamente con la sospensione della CS e degli altri farmaci neurotossici ad essa eventualmente associati. Viceversa, forme più gravi (come ad esempio il deficit respiratorio) possono necessitare anche di assistenza ventilatoria. La terapia sostitutiva della funzione renale è indicata nei casi in cui coesista danno renale acuto, mentre le evidenze sull'utilità degli inibitori della colinesterasi sono limitate.

Nefrotossicità

a) Incidenza

L'incidenza di nefrotossicità da CS non è facilmente quantificabile in base ai dati della letteratura per una serie di fattori in causa: l'eterogeneità delle popolazioni prese in esame (adulta vs pediatrica, pazienti critici vs medici o chirurgici, presenza o meno di fibrosi cistica), le differenze nei criteri di inclusione adottati, le diverse vie di somministrazione (endovenosa vs intramuscolare), i siti di infezione prevalenti, le posologie variabili, l'uso di CMS vs CS, le diverse definizioni di danno renale acuto adottate, la scarsa numerosità delle casistiche. In generale, nei primi studi (a partire dagli anni '60), la maggior parte dei quali si riferisce a somministrazione per via intramuscolare, l'incidenza di nefrotossicità risulta essere più elevata rispetto ai dati più recenti, anche se presumibilmente la gravità di malattia dei pazienti era inferiore. Negli studi più datati [59] [60], le definizioni di nefrotossicità non sono omogenee: riduzione della clearance della creatinina, incremento dell'azotemia [61], comparsa di proteinuria o presenza di cellule nel sedimento urinario [54]. Inoltre, le dosi di CMS utilizzate nei primi studi erano in media più elevate rispetto a quanto raccomandato per la pratica clinica corrente, elemento non trascurabile, poiché la nefrotossicità da CS è per lo più dose-dipendente. Negli studi più recenti, prevalentemente su pazienti critici, si osserva invece un'incidenza di nefrotossicità nell'ordine del 14-19% con punte fino al 48-49% [62] [63] (full text) [64] (full text) [65] [66] [67] [68] [69] (full text) [70] (full text) [71]. Anche in questi studi manca uniformità per quanto concerne la definizione di nefrotossicità, la via di somministrazione considerata (inalatoria vs endovenosa) e la forma farmacologica. Diversamente da quanto riportato nei primi studi, la CS non presenterebbe una maggiore nefrotossicità rispetto al CMS. Infatti, sono stati riportati valori di incidenza di nefrotossicità (intesa come raddoppio della creatininemia durante la degenza in terapia intensiva) nel 10-14% dei pazienti trattati con polimixina B per via parenterale [72] (full text) [73] (full text) (Tabella 2).

b) Meccanismi patogenetici

La nefrotossicità è sicuramente l'effetto avverso più frequentemente osservato nei pazienti trattati con CS. Tra i fattori favorevoli vi sono la dose elevata (> 9 milioni U.I./die), l'ipoalbuminemia, l'iperbilirubinemia, la concomitante somministrazione di inibitori della calcineurina, alcuni classici fattori di rischio per AKI (pregressa riduzione della funzione renale, dosi elevate di mezzo di contrasto iodato, ipoperfusione renale etc), shock settico, co-somministrazione di aminoglicosidi o vancomicina ed infine l'obesità, a causa delle alterazioni del volume di distribuzione, del legame farmaco-proteico e della clearance tipiche di questo contesto clinico [63] (full text) [70] (full text) [71] [74] (full text) [75] (full text) [76]. La nefrotossicità da CS sembrerebbe almeno in parte in rapporto al contenuto D-aminoacido ed alla componente di acidi grassi. Tale assetto chimico favorirebbe un'interazione con i lipidi di membrana, incrementando la permeabilità della stessa, inducendo la fuoriuscita di anioni e cationi intracellulari essenziali con conseguente lisi cellulare [77]. La CS aumenterebbe anche la conduttanza trans-membranaria, specie a livello dell'epitelio uroteliale [78] (full text). Recenti studi sperimentali documenterebbero danno renale da stress ossidativo, apoptosi e alterazioni dei livelli di ossido nitrico sintetasi inducibile (iNOS) in corso di nefropatia da CS [79] (full text) [80], con possibile effetto protettivo esercitato dalla somministrazione profilattica di agenti antiapoptotici [79] (full text). La nefrotossicità potrebbe essere inoltre facilitata dal raggiungimento di elevate concentrazioni di CS nel parenchima

Tabella 2. Incidenza della nefrotossicità associata a colistina nelle casistiche più recenti della letteratura.

Autore	Tipologia pazienti	N pazienti	Farmaco utilizzato	Dose media/durata media del trattamento	Nefrotossicità	
					n (%)	Definizione
Fekety FR (61)	Medici/pediatr.	48	CMS (e.v.)	M: 150 mg q12h; P: 5-10 mg/kg/die; 10 gg	17/48 (35%)	↑ BUN
Baines RD (60)	Medici	8	CMS (e.v.)	2-2.5 mg/kg q12 h; 8-14 gg	4/8 (50%)	↑ Cr (0.2-2 mg); ↓ GFR (17-38 mL/min)
Tallgren LG (59)	Medici	25	CMS (i.m.)	2-4.4 milioni U.I./die; 8 gg	9/25 (36%)	↑ Cr
Levin AS (64)	Critici	59	CMS (e.v.)	152.8 mg; 12 gg	22/59 (37%)	↑ Cr (0.9 – 1.5 mg/dL)
Kasiakou SK (66)	Critici	50	CMS (e.v.)	4.5 milioni U.I.; 21 gg	4/50 (8%)	↑ Cr > 50% valore di partenza
Jimenez-Mejias ME (67)	Critici	21	CMS (e.v.)	2.5-5 mg/kg; 14 gg	5/21 (24%)	↑ Cr > 2 mg/dL
Berlana D (68)	Critici	90	CMS (e.v.; i.m.; ae)	10 gg	12/90 (13%)	↑ Cr > 50% valore di partenza
Ouderkirk JP (72)	Medici	60	Polimixina B (e.v.)	1.1 milioni U.I./die; 13 gg	7/60 (12%)	↑ Cr > 2 mg/dL
Sobieszczyk ME (73)	Critici	25	Polimixina B (e.v.)	3 mg/kg/die; 19 gg	3/25 (12%)	↑ Cr = 100% valore di partenza
DeRyke CA (69)	Medici	30	CMS (e.v.)	5.1 mg/kg/die; 8 gg	10/30 (33%)	↑ Cr > 0.5 mg valore di partenza
Rocco M (70)	Critici	147	CMS (e.v.)	3 milioni U.I. q12h; 11 gg	111/279 (40%)	↑ Cr > 50% valore di partenza
Sorli L (63)	Medici	102	CMS (e.v.)	1-3 milioni U.I. q8h; 10 gg	53/102 (52%)	↑ Cr > 150 % valore di partenza
Phe K (71)	Medici	226	CMS (e.v.); PB (e.v.)	CMS: 275 mg/die; PB: 104 mg/die; 11 gg	CMS:41/121 (34%); PB:24/105 (23%)	Criteri RIFLE
Collins JM (62)	Critici	174	CMS (e.v.)	4 mg/kg/die; 3 gg	84/174 (48%)	↑ Cr > 50% valore di partenza

Abbreviazioni - e.v.: uso endovenoso; i.m.: uso intramuscolare; ae: uso per aerosol; PB: polimixina B;

renale, indotte dai trasportatori tubulari che riassorbono la maggior parte dell'antibiotico, come dimostrato in modelli animali [76], [81] (full text) [82] (full text). La tossicità renale è da considerarsi un fenomeno per lo più dose-dipendente [83] (full text).

c) Manifestazioni cliniche

Oltre al danno renale acuto, in alcuni casi con contrazione della diuresi fino all'oligo-anuria, sono stati osservati anche ematuria, cilindruria, e proteinuria. Dal punto di vista istologico, il danno renale indotto da CS è prevalentemente di tipo tubulo-interstiziale e si caratterizza per dilatazioni irregolari e focali dei tubuli, con edema degli stessi, formazioni di cilindri di cellule epiteliali e polimorfonucleate, degenerazione e aspetti rigenerativi a carico delle cellule epiteliali [57]; solitamente la membrana basale ed i glomeruli sono risparmiati.

d) Prevenzione e trattamento

Alla comparsa dei primi segni di nefrotossicità, la somministrazione di CS dovrebbe essere sospesa, insieme ad eventuali altri farmaci dotati di potenziale nefrotossicità (aminoglicosidi e glicopeptidi). Eventuali misure di supporto sono per lo più rivolte a problemi intrinseci al danno renale acuto (disordini idro-elettrolitici e dell'equilibrio acido-base), mentre qualche evidenza sembra suggerire un possibile ruolo protettivo per gli agenti anti-ossidanti [84] (full text). Di pari passo, sarà necessario accertarsi dell'eventuale co-somministrazione di farmaci capaci di potenziare i meccanismi di danno renale acuto (farmaci ad azione ipotensiva, etc.). L'efficacia dell'emodialisi e della dialisi peritoneale per la rimozione della CS in caso di tossicità non è chiaramente dimostrata. Le metodiche dialitiche convenzionali non sembrano essere di reale utilità in questo contesto, se non come trattamento del danno renale acuto. Non esistono evidenze sicure, invece, sull'utilità della plasmaferesi nella rimozione di CS, se non un isolato report del 1970 che documentava una scarsa clearance del farmaco in questo contesto [85].

Dosi consigliate nei pazienti con insufficienza renale/terapia sostitutiva

È da premettere che nel caso dei pazienti con riduzione della funzione renale le raccomandazioni comunemente disponibili sulle dosi di CMS possono non riflettere l'evoluzione più recente delle conoscenze sulla farmacocinetica della CS, che suggerisce l'utilizzazione di dosaggi più elevati, legati anche alla maggiore efficienza delle modalità moderne di terapia sostitutiva della funzione renale [12] [42] (full text). Anche in corso di AKI o Chronic Kidney Disease (CKD), la dose di carico deve essere la stessa che in caso di funzione renale normale [86] (full text) [87]. Le dosi di mantenimento devono invece essere adeguate alla ridotta clearance renale o alla rimozione prevista da parte di eventuali RRT [87].

a) Malattia renale cronica non in trattamento dialitico

Nei pazienti con filtrato glomerulare tra 10 e 50 mL/min la posologia di CMS generalmente consigliata dalle più recenti indicazioni è di 2.5 mg/Kg (circa 31250 U.I./Kg) nelle 24 ore; per valori di filtrato glomerulare <10 mL/min (CKD stadio 5 non in dialisi) si consiglia una posologia di 1.5 mg/Kg (circa 18750 U.I./kg) ogni 36 ore (Tabella 1).

b) Pazienti in trattamento dialitico

I dati presenti in letteratura sono ancora molto scarsi e discordanti, alla luce delle diverse tecniche dialitiche utilizzate, delle posologie variabili e della scarsa numerosità delle casistiche pubblicate.

Metodiche continue

In generale, la clearance della CS in corso di RRT in continuo rappresenta una quota rilevante della clearance totale corporea, che è comunque complessivamente ridotta. Uno dei

primi case-report su metodiche continue e CS [11] segnalava come l'antibiotico venisse significativamente rimosso in corso di CVVHDF (effluente 3L/h; clearance totale 48.7 mL/min). Più specificatamente, la dose di mantenimento di CMS adottata (150 mg ogni 48 ore – ossia 2.46 mg/Kg peso corporeo ideale) era insufficiente, suggerendo in questi casi aggiustamenti più contenuti (2-3 mg/Kg ogni 12 ore o in alternativa 25000-37500 U.I., vedi Figura 1 per formula di conversione e Figura 2).

In uno studio osservazionale più recente sono stati considerati 16 pazienti in RRT, su un totale di 105 pazienti critici trattati con CS [42] (full text); 4 pazienti erano trattati con metodiche continue, dei quali 3 con CVVHD (flusso sangue 150 mL/min, flusso liquido di dialisi 42 mL/min, filtro con superficie di membrana 0.9 m²) e 1 con CVVH. Le dosi di CS somministrate erano variabili, in quanto dipendenti dal giudizio clinico del curante (in media la dose giornaliera era di 200 mg di CS, range 75-410 mg). Gli autori concludevano che la dose di mantenimento per raggiungere la concentrazione allo steady-state di CS (2.5 mg/L) era molto simile a quella necessaria nei soggetti con filtrato conservato.

Due successivi studi hanno analizzato la PK della CS in corso di RRT continue [88] (full text) [89] (full text). Il primo studio esaminava tre pazienti critici sottoposti a CVVHDF in post-diluizione (effluente simile agli studi precedenti, compreso tra 1.9 e 2.3 L/h), e trattati con dosaggi di CS a discrezione del medico curante (in un paziente 150 mg/18 h e negli altri due 75 mg/8 h). La clearance extracorporea di CS era rilevante (dal 43 al 59% della clearance totale), ma solo una sua parte era attribuibile all'emodiafiltrazione (rimozione per convezione e diffusione), con una rimozione residua legata all'adsorbimento della CS da parte della membrana del filtro. Altri fattori confondenti possono essere rappresentati dall'intensità del trattamento e la presenza di funzione renale residua. Le dosi somministrate di CMS risultavano verosimilmente inadeguate rispetto a quanto desiderato in questi contesti (concentrazioni di CS allo steady state compresi tra 1.4 e 1.7 mg/L rispetto al valore suggerito di 2.5 mg/L, con AUC/MIC > 60). Nel secondo studio [89] (full text) era esaminata la PK di CMS e CS in cinque pazienti critici sottoposti a CVVHDF (filtro AN69HF, superficie di membrana di 0.9 m²; flusso sangue 120-150 mL/min; flusso soluzione di reinfusione 0.6-0.9 L/h; flusso dialisato 1.5-2-5 L/h). La dose standard di CMS era di 160 mg (equivalenti a 2 milioni di U.I.) ogni 8 ore. Dopo la quarta di dose di antibiotico (steady-state), la concentrazione media massima di CMS era di 6.92 mg/L, con una clearance totale di 8.23 L/h; la concentrazione media di CS era di 0.92 mg/L con una frazione metabolizzata di 18.91 L/h. Le concentrazioni di CS erano quindi complessivamente al di sotto dei break-points per la MIC, suggerendo quindi che il dosaggio adottato era inadeguato. Inoltre, le concentrazioni di CS erano circa la metà

Tabella 1.

	Sanford Guide ed. 2014
Funzione renale normale	2.5-5 mg/kg/die q12h
GFR > 50-90	2.5-3.8 mg/kg q12h
GFR 10-50	2.5 mg/kg q24h
GFR < 10	1.5 mg/kg q36h
HD	1.5 mg/kg dopo HD
CAPD	N/A
EDD	N/A
CRRT	2.5 mg/kg q24h

Abbreviazioni: CAPD, continuous ambulatory peritoneal dialysis; HD, hemodialysis; EDD, extended daily dialysis; N/A, not applicable

di quelle ottenute nei pazienti non sottoposti a CVVHDF, ed il cui regime antibiotico era di 240 mg ogni 8 ore. Gli autori concludevano che nei pazienti critici sottoposti a CVVHDF, alla luce dell'aumentata clearance indotta di CS, la posologia non solo non dovrebbe essere ridotta, ma dovrebbe essere lasciata invariata rispetto a quella per i pazienti con funzione renale normale, o addirittura incrementata.

Infine, in un recente report su 4 pazienti sottoposti a CVVHDF il coefficiente medio di sieving (cioè il rapporto tra farmaco nell'ultrafiltrato/dialisato e nel plasma), misurato dopo 10 minuti di trattamento dialitico, era di 0.42 per la CS-A e 0.48 per la CS.B [90].

Metodiche intermittenti e colistina

Ugualmente limitati sono i dati sulla PK della CS in corso di metodiche intermittenti.

Dodici pazienti critici, trattati con CS e sottoposti ad emodialisi intermittente (flusso sangue 200-350 mL/min, flusso dialisato 500-600 mL/min, filtro SF190E, superficie di membrana 1.5-1.9 m², durata mediana della seduta dialitica 4 ore, frequenza della seduta dialitica giornaliera o a giorni alterni) [42] (full text), hanno richiesto una dose di mantenimento circa 6 volte maggiore rispetto a quelli in CRRT per raggiungere concentrazioni plasmatiche adeguate di CS, con una supplementazione di CMS di circa il 50% della dose di mantenimento se l'antibiotico veniva somministrato nell'ultima ora di dialisi, o del 30% se somministrato alla fine della seduta dialitica stessa [42] (full text). Alcune recenti indicazioni suggeriscono una supplementazione di 1.5 mg/Kg post HD (Tabella 1).

Dati sulla concentrazione plasmatica di CS sono stati riportati in due pazienti con AKI e sepsi polmonare da batteri Gram-negativi MDR sottoposti a sedute emodialitiche di 4 ore prima della somministrazione di CMS (flusso sangue 300 mL/min, flusso dialisato 500 mL/min, membrana in polimetilmetacrilato 1.6 m²) [91] (full text). Il primo paziente riceveva una dose di 1 milione U.I. di CMS ogni 48 ore (sedute emodialitiche a giorni alterni), mentre il secondo riceveva una dose di 2 milioni U.I. di CMS ogni 12 ore (sedute emodialitiche quotidiane). Le concentrazioni plasmatiche di CS nel primo paziente, misurate immediatamente prima della seduta di dialisi erano di 0.45 mg/L, erano ben al di sotto del break-point di 2 mg/L indicato dalle linee guida EUCAST. Viceversa, con il dosaggio utilizzato nel secondo paziente si raggiungeva la concentrazione predialitica desiderata di 2 mg/L. Nonostante i differenti livelli plasmatici di CS tra i due pazienti, le clearances dialitiche della CS erano simili, con valori assoluti notevolmente superiori rispetto a quelli ottenuti con le metodiche continue. Tuttavia queste ultime operano per un tempo notevolmente superiore rispetto alle metodiche intermittenti, per cui la quantità di farmaco rimossa è alla fine equiparabile. Gli autori concludevano che il dosaggio di 1 milione di U.I. ogni 48 ore è inadeguato per un paziente sottoposto a trattamento emodialitico intermittente, mentre il dosaggio di 2 milioni U.I. ogni 12 ore sembra essere più appropriato [91] (full text).

Capitolo ancora aperto resta quello della PK di CMS e CS nei pazienti sottoposti a trattamenti intermittenti prolungati (8-12 ore) tipo la SLED (Sustained-Low-Efficiency Dialysis), per i quali non esiste attualmente una posologia standardizzata dell'antibiotico, nonostante l'utilizzo sempre più frequente di questa metodica dialitica nei pazienti critici. Un unico case-report [92] ha testato in un paziente critico la PK di CS durante SLED. Dopo una dose carico di 6 milioni U.I. di CMS, veniva somministrata una dose di mantenimento di 3 milioni U.I. ogni 8 ore. La durata media delle sedute dialitiche era di 9 ore; il flusso medio sangue di 190 mL/min e il flusso medio dialisato di 121 mL/min. Le concentrazioni di CS risultavano adeguate, suggerendo che tali dosaggi, superiori rispetto a quelli normalmente usati per le dialisi intermittenti convenzionali, sono necessarie in questi contesti, data la rimozione maggiore del farmaco nelle SLED. Rimane comunque da stabilire se, visto il prolungamento

dell'emivita, possa essere più utile una somministrazione biquotidiana invece che ogni otto ore. Una dose carico di 9 milioni U.I. di CMS seguita da una dose mantenimento di 6 milioni di U.I./die sembrerebbe sufficiente nei pazienti trattati con dialisi peritoneale ambulatoriale continua [93] (full text).

Infine, uno studio recente ha documentato una rimozione pressochè totale dell'antibiotico in corso di CPFA (Coupled Plasmafiltration Adsorption) associata ad emofiltrazione, suggerendo la necessità di somministrare dosaggi non ridotti del farmaco, sulla base del monitoraggio dei livelli plasmatici [94].

Conclusioni

La CS ad oggi rappresenta una valida alternativa nel trattamento di gravi infezioni sostenute da batteri Gram-negativi multiresistenti. Tale antibiotico presenta diversi vantaggi nei pazienti in terapia intensiva, in particolare un'elevata attività battericida concentrazione-dipendente ed un tasso di resistenze ancora oggi contenuto. Tuttavia, le informazioni che riguardano la sua farmacocinetica sono scarse e differenti a seconda della via di somministrazione del farmaco. La CS presenta inoltre una neuro- e nefrotossicità, meritevoli di opportuni aggiustamenti posologici nelle popolazioni più a rischio. Futuri studi prospettici dovranno infine standardizzare i dosaggi di CS in pazienti sottoposti a metodiche dialitiche continue o intermittenti.

Bibliografia

- [1] van Duijn PJ, Dautzenberg MJ, Oostdijk EA et al. Recent trends in antibiotic resistance in European ICUs. *Current opinion in critical care* 2011 Dec;17(6):658-65
- [2] Fraimow H, Nahra R Resistant gram-negative infections. *Critical care clinics* 2013 Oct;29(4):895-921
- [3] Li J, Nation RL, Turnidge JD et al. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *The Lancet. Infectious diseases* 2006 Sep;6(9):589-601
- [4] Boisson M, Gregoire N, Couet W et al. Colistin in critically ill patients. *Minerva anestesologica* 2013 Feb;79(2):200-8
- [5] BENEDICT RG, LANGLYKKE AF Antibiotic activity of Bacillus polymyxa. *Journal of bacteriology* 1947 Jul;54(1):24 (full text)
- [6] Evans ME, Feola DJ, Rapp RP et al. Polymyxin B sulfate and colistin: old antibiotics for emerging multiresistant gram-negative bacteria. *The Annals of pharmacotherapy* 1999 Sep;33(9):960-7
- [7] Michalopoulos A, Falagas ME Colistin and polymyxin B in critical care. *Critical care clinics* 2008 Apr;24(2):377-91, x
- [8] Wallace SJ, Li J, Nation RL et al. Self-assembly behavior of colistin and its prodrug colistin methanesulfonate: implications for solution stability and solubilization. *The journal of physical chemistry. B* 2010 Apr 15;114(14):4836-40
- [9] Li J, Turnidge J, Milne R et al. In vitro pharmacodynamic properties of colistin and colistin methanesulfonate against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with cystic fibrosis. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2001 Mar;45(3):781-5 (full text)
- [10] Bergen PJ, Li J, Rayner CR et al. Colistin methanesulfonate is an inactive prodrug of colistin against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2006 Jun;50(6):1953-8 (full text)
- [11] Li J, Nation RL, Milne RW et al. Evaluation of colistin as an agent against multi-resistant Gram-negative bacteria. *International journal of antimicrobial agents* 2005 Jan;25(1):11-25
- [12] Theuretzbacher U Product information for parenteral colistin varies substantially across Europe. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2014 Jul;69(7):1987-92
- [13] Schindler M, Osborn MJ Interaction of divalent cations and polymyxin B with lipopolysaccharide. *Biochemistry* 1979 Oct 2;18(20):4425-30
- [14] Koike M, Iida K, Matsuo T et al. Electron microscopic studies on mode of action of polymyxin. *Journal of bacteriology* 1969 Jan;97(1):448-52 (full text)
- [15] Bannatyne RM, Harnett NM, Lee KY et al. Inhibition of the biologic effects of endotoxin on neutrophils by polymyxin B sulfate. *The Journal of infectious diseases* 1977 Oct;136(4):469-74
- [16] Catchpole CR, Andrews JM, Brenwald N et al. A reassessment of the in-vitro activity of colistin sulphomethate sodium. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 1997 Feb;39(2):255-60 (full text)
- [17] Storm DR, Rosenthal KS, Swanson PE et al. Polymyxin and related peptide antibiotics. *Annual review of biochemistry* 1977;46:723-63

- [18] European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. EUCAST; 2012. Report No.: 2.0
- [19] Owen RJ, Li J, Nation RL et al. In vitro pharmacodynamics of colistin against *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. The Journal of antimicrobial chemotherapy 2007 Mar;59(3):473-7 (full text)
- [20] Li J, Rayner CR, Nation RL et al. Heteroresistance to colistin in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. Antimicrobial agents and chemotherapy 2006 Sep;50(9):2946-50 (full text)
- [21] Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK et al. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalised with pneumonia in US and European hospitals: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2009-2012. International journal of antimicrobial agents 2014 Apr;43(4):328-34
- [22] Gales AC, Jones RN, Sader HS et al. Contemporary activity of colistin and polymyxin B against a worldwide collection of Gram-negative pathogens: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2006-09). The Journal of antimicrobial chemotherapy 2011 Sep;66(9):2070-4 (full text)
- [23] Castanheira M, Sader HS, Deshpande LM et al. Antimicrobial activities of tigecycline and other broad-spectrum antimicrobials tested against serine carbapenemase- and metallo-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. Antimicrobial agents and chemotherapy 2008 Feb;52(2):570-3 (full text)
- [24] Champlin FR, Gilleland HE Jr, Conrad RS et al. Conversion of phospholipids to free fatty acids in response to acquisition of polymyxin resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrobial agents and chemotherapy 1983 Jul;24(1):5-9 (full text)
- [25] Raetz CR, Whitfield C Lipopolysaccharide endotoxins. Annual review of biochemistry 2002;71:635-700
- [26] Hocquet D, Vogne C, El Garch F et al. MexXY-OprM efflux pump is necessary for a adaptive resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to aminoglycosides. Antimicrobial agents and chemotherapy 2003 Apr;47(4):1371-5 (full text)
- [27] Poudyal A, Howden BP, Bell JM et al. In vitro pharmacodynamics of colistin against multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. The Journal of antimicrobial chemotherapy 2008 Dec;62(6):1311-8 (full text)
- [28] Giamarellos-Bourboulis EJ, Xirouchaki E, Giamarellou H et al. Interactions of colistin and rifampin on multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. Diagnostic microbiology and infectious disease 2001 Jul;40(3):117-20
- [29] Gunderson BW, Ibrahim KH, Hovde LB et al. Synergistic activity of colistin and ceftazidime against multiantibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an in vitro pharmacodynamic model. Antimicrobial agents and chemotherapy 2003 Mar;47(3):905-9 (full text)
- [30] Deris ZZ, Yu HH, Davis K et al. The combination of colistin and doripenem is synergistic against *Klebsiella pneumoniae* at multiple inocula and suppresses colistin resistance in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model. Antimicrobial agents and chemotherapy 2012 Oct;56(10):5103-12 (full text)
- [31] Mohamed AF, Karaiskos I, Plachouras D et al. Application of a loading dose of colistin methanesulfonate in critically ill patients: population pharmacokinetics, protein binding, and prediction of bacterial kill. Antimicrobial agents and chemotherapy 2012 Aug;56(8):4241-9 (full text)
- [32] Couet W, Grégoire N, Gobin P et al. Pharmacokinetics of colistin and colistimethate sodium after a single 80-mg intravenous dose of CMS in young healthy volunteers. Clinical pharmacology and therapeutics 2011 Jun;89(6):875-9
- [33] Karnik ND, Sridharan K, Jadhav SP et al. Pharmacokinetics of colistin in critically ill patients with multidrug-resistant Gram-negative bacilli infection. European journal of clinical pharmacology 2013 Jul;69(7):1429-36
- [34] Couet W, Grégoire N, Marchand S et al. Colistin pharmacokinetics: the fog is lifting. Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2012 Jan;18(1):30-9
- [35] 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. Antimicrobial agents and chemotherapy 2009 Aug;53(8):3430-6 (full text)
- [36] Gupta S, Govil D, Kakar PN et al. Colistin and polymyxin B: a re-emergence. Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine 2009 Apr-Jun;13(2):49-53 (full text)
- [37] Sato H, Ouchi M, Koumi J et al. [Distribution of colistin sulfate in the body. Distribution and metabolism of orally administered colistin sulfate in chickens and pigs]. The Japanese journal of antibiotics 1972 Aug;25(4):239-45
- [38] Ziv G, Nouws JF, van Ginneken CA et al. The pharmacokinetics and tissue levels of polymyxin B, colistin and gentamicin in calves. Journal of veterinary pharmacology and therapeutics 1982 Mar;5(1):45-58
- [39] Bergen PJ, Bulitta JB, Forrest A et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic investigation of colistin against *Pseudomonas aeruginosa* using an in vitro model. Antimicrobial agents and chemotherapy 2010 Sep;54(9):3783-9 (full text)
- [40] Dudhani RV, Turnidge JD, Coulthard K et al. Elucidation of the pharmacokinetic/pharmacodynamic determinant of colistin activity against *Pseudomonas aeruginosa* in murine thigh and lung infection models. Antimicrobial agents and chemotherapy 2010 Mar;54(3):1117-24 (full text)
- [41] 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 Dec;138(6):1333-9
- [42] 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. Antimicrobial agents and chemotherapy 2011 Jul;55(7):3284-94 (full text)
- [43] Escoula L, Coste M, Larrieu G et al. [Bioavailability of erythromycin and colistin in calves (author's transl)]. Annales de recherches vétérinaires. Annals of veterinary research 1981;12(3):321-6
- [44] Tang SS, Gong LJ, He JK et al. Residue depletion of colistin in swine after intramuscular administration. Journal of the South African Veterinary Association 2009 Mar;80(1):41-4
- [45] Berlana D, Llop JM, Manresa F et al. Outpatient treatment of *Pseudomonas aeruginosa* bronchial colonization with long-term inhaled colistin, tobramycin, or both in adults without cystic fibrosis. Pharmacotherapy 2011 Feb;31(2):146-57

- [46] Chiang SR, Chuang YC, Tang HJ et al. Intratracheal colistin sulfate for BALB/c mice with early pneumonia caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Critical care medicine* 2009 Sep;37(9):2590-5
- [47] Lu Q, Girardi C, Zhang M et al. Nebulized and intravenous colistin in experimental pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Intensive care medicine* 2010 Jul;36(7):1147-55
- [48] Athanassa ZE, Markantonis SL, Fousteri MZ et al. Pharmacokinetics of inhaled colistimethate sodium (CMS) in mechanically ventilated critically ill patients. *Intensive care medicine* 2012 Nov;38(11):1779-86
- [49] Tumbarello M, De Pascale G, Trecarichi 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 Dec;144(6):1768-75
- [50] Quinn AL, Parada JP, Belmares J et al. Intrathecal colistin and sterilization of resistant *Pseudomonas aeruginosa* shunt infection. *The Annals of pharmacotherapy* 2005 May;39(5):949-52
- [51] Ng J, Gosbell IB, Kelly JA et al. Cure of multiresistant *Acinetobacter baumannii* central nervous system infections with intraventricular or intrathecal colistin: case series and literature review. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2006 Nov;58(5):1078-81 (full text)
- [52] Markantonis SL, Markou N, Fousteri M et al. Penetration of colistin into cerebrospinal fluid. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2009 Nov;53(11):4907-10 (full text)
- [53] Jiménez-Mejías ME, Pichardo-Guerrero C, Márquez-Rivas FJ et al. Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetic/ pharmacodynamic parameters of intravenously administered colistin in a case of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology 2002 Mar;21(3):212-4
- [54] KATZ R RENAL AND POSSIBLY HEPATIC TOXICITY FROM COLY-MYCIN. REPORT OF A CASE. *The Medical annals of the District of Columbia* 1963 Oct;32:408-13
- [55] PERKINS RL APNEA WITH INTRAMUSCULAR COLISTIN THERAPY. *JAMA* 1964 Nov 2;190:421-4
- [56] Gold GN, Richardson AP Myasthenic reaction to colistimethate. *JAMA* 1965 Dec 6;194(10):1151-2
- [57] Falagas ME, Kasiakou SK, Kofteridis DP et al. Effectiveness and nephrotoxicity of intravenous colistin for treatment of patients with infections due to polymyxin-only-susceptible (POS) gram-negative bacteria. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology 2006 Sep;25(9):596-9
- [58] Spapen HD, Honore PM, Gregoire N et al. Convulsions and apnoea in a patient infected with New Delhi metallo- β -lactamase-1 *Escherichia coli* treated with colistin. *The Journal of infection* 2011 Dec;63(6):468-70
- [59] TALLGREN LG, LIEWENDAHL K, KUHLBAECK B et al. THE THERAPEUTIC SUCCESS AND NEPHROTOXICITY OF COLISTIN IN ACUTE AND CHRONIC NEPHROPATHIES WITH IMPAIRED RENAL FUNCTION. *Acta medica Scandinavica* 1965 Jun;177:717-28
- [60] BAINES RD Jr, RIFKIND D INTRAVENOUS ADMINISTRATION OF SODIUM COLISTIMETHATE. *JAMA* 1964 Oct 26;190:278-81
- [61] FEKETY FR Jr, NORMAN PS, CLUFF LE et al. The treatment of gram-negative bacillary infections with colistin. The toxicity and efficacy of large doses in forty-eight patients. *Annals of internal medicine* 1962 Aug;57:214-29
- [62] Collins JM, Haynes K, Gallagher JC et al. Emergent renal dysfunction with colistin pharmacotherapy. *Pharmacotherapy* 2013 Aug;33(8):812-6
- [63] Sorlí L, Luque S, Grau S et al. Trough colistin plasma level is an independent risk factor for nephrotoxicity: a prospective observational cohort study. *BMC infectious diseases* 2013 Aug 19;13:380 (full text)
- [64] Levin AS, Barone AA, Penço J et al. Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 1999 May;28(5):1008-11 (full text)
- [65] Michalopoulos AS, Tsiodras S, Rellos K et al. Colistin treatment in patients with ICU-acquired infections caused by multiresistant Gram-negative bacteria: the renaissance of an old antibiotic. *Clinical microbiology and infection* : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2005 Feb;11(2):115-21
- [66] Kasiakou SK, Rafailidis PI, Liaropoulos K et al. Cure of post-traumatic recurrent multiresistant Gram-negative rod meningitis with intraventricular colistin. *The Journal of infection* 2005 May;50(4):348-52
- [67] Jiménez-Mejías ME, Becerril B, Márquez-Rivas FJ et al. Successful treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis with intravenous colistin sulfomethate sodium. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology 2000 Dec;19(12):970-1
- [68] Berlana D, Llop JM, Fort E et al. Use of colistin in the treatment of multiple-drug-resistant gram-negative infections. *American journal of health-system pharmacy* : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists 2005 Jan 1;62(1):39-47
- [69] Deryke CA, Crawford AJ, Uddin N et al. Colistin dosing and nephrotoxicity in a large community teaching hospital. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2010 Oct;54(10):4503-5 (full text)
- [70] Rocco M, Montini L, Alessandri E et al. Risk factors for acute kidney injury in critically ill patients receiving high intravenous doses of colistin methanesulfonate and/or other nephrotoxic antibiotics: a retrospective cohort study. *Critical care (London, England)* 2013 Aug 14;17(4):R174 (full text)
- [71] Phe K, Lee Y, McDanel PM et al. In vitro assessment and multicenter cohort study of comparative nephrotoxicity rates associated with colistimethate versus polymyxin B therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2014 May;58(5):2740-6
- [72] Ouderkirk JP, Nord JA, Turett GS et al. Polymyxin B nephrotoxicity and efficacy against nosocomial infections caused by multiresistant gram-negative bacteria. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2003 Aug;47(8):2659-62 (full text)
- [73] Sobieszczyk ME, Furuya EY, Hay CM et al. Combination therapy with polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant Gram-negative respiratory tract infections. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2004 Aug;54(2):566-9 (full text)
- [74] Leong KW, Ong S, Chee HL et al. Hypersensitivity pneumonitis due to high-dose colistin aerosol therapy. *International journal of*

infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases 2010 Nov;14(11):e1018-9 (full text)

[75] Gauthier TP, Wolowich WR, Reddy A et al. Incidence and predictors of nephrotoxicity associated with intravenous colistin in overweight and obese patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2012 May;56(5):2392-6 (full text)

[76] Tuon FF, Rigatto MH, Lopes CK et al. Risk factors for acute kidney injury in patients treated with polymyxin B or colistin methanesulfonate sodium. *International journal of antimicrobial agents* 2014 Apr;43(4):349-52

[77] Berg JR, Spilker CM, Lewis SA et al. Effects of polymyxin B on mammalian urinary bladder. *The Journal of membrane biology* 1996 Nov;154(2):119-30

[78] Lewis JR, Lewis SA Colistin interactions with the mammalian urothelium. *American journal of physiology. Cell physiology* 2004 Apr;286(4):C913-22 (full text)

[79] Ozkan G, Ulusoy S, Orem A et al. How does colistin-induced nephropathy develop and can it be treated? *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2013 Aug;57(8):3463-9 (full text)

[80] Dai C, Li J, Tang S et al. Colistin-induced nephrotoxicity in mice involves the mitochondrial, death receptor, and endoplasmic reticulum pathways. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2014 Jul;58(7):4075-85

[81] Zavascki AP Dose adjustment of polymyxins for renal insufficiency. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2011 Oct;55(10):4940 (full text)

[82] Suzuki T, Yamaguchi H, Ogura J et al. Megalin contributes to kidney accumulation and nephrotoxicity of colistin. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2013 Dec;57(12):6319-24 (full text)

[83] Pogue JM, Lee J, Marchaim D et al. Incidence of and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity in a large academic health system. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2011 Nov;53(9):879-84 (full text)

[84] Yousef JM, Chen G, Hill PA et al. Ascorbic acid protects against the nephrotoxicity and apoptosis caused by colistin and affects its pharmacokinetics. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2012 Feb;67(2):452-9 (full text)

[85] Brown JM, Dorman DC, Roy LP et al. Acute renal failure due to overdosage of colistin. *The Medical journal of Australia* 1970 Nov 14;2(20):923-4

[86] Rao GG, Ly NS, Haas CE et al. New dosing strategies for an old antibiotic: pharmacodynamics of front-loaded regimens of colistin at simulated pharmacokinetics in patients with kidney or liver disease. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2014;58(3):1381-8 (full text)

[87] Morabito S, Pistolesi V, Maggiore U et al. [Pharmacokinetics of antibiotics in continuous renal replacement therapies (CRRT)]. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Societa italiana di nefrologia* 2012 Jul-Aug;29(4):425-44

[88] Markou N, Fousteri M, Markantonis SL et al. Colistin pharmacokinetics in intensive care unit patients on continuous venovenous haemodiafiltration: an observational study. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2012 Oct;67(10):2459-62 (full text)

[89] Karvanen M, Plachouras D, Friberg LE et al. Colistin methanesulfonate and colistin pharmacokinetics in critically ill patients receiving continuous venovenous hemodiafiltration. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2013 Jan;57(1):668-71 (full text)

[90] Leporati M, Bua RO, Mariano F et al. Determination by LC-MS/MS of colistins A and B in plasma and ultrafiltrate from critically ill patients undergoing continuous venovenous hemodiafiltration. *Therapeutic drug monitoring* 2014 Apr;36(2):182-91

[91] Marchand S, Frat JP, Petitpas F et al. Removal of colistin during intermittent haemodialysis in two critically ill patients. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2010 Aug;65(8):1836-7 (full text)

[92] Strunk AK, Schmidt JJ, Baroke E et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics and total removal of colistin in a patient with acute kidney injury undergoing extended daily dialysis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2014 Jul;69(7):2008-10

[93] Koomanachai P, Landersdorfer CB, Chen G et al. Pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in end-stage renal disease patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2014;58(1):440-6 (full text)

[94] Mariano F, Leporati M, Carignano P et al. Efficient removal of colistin A and B in critically ill patients undergoing CVVHDF and sorbent technologies. *Journal of nephrology* 2014 Sep 24;