

PRIMJENA STARIH ANTIBIOTIKA U LIJEČENJU MULTIPLOREZISTENTNIH BAKTERIJA U PEDIJATRIJI

GORAN TEŠOVIĆ*

Promjene u antimikrobnoj flori koje su se dogodile u posljednja dva desetljeća, a koje su značajnim dijelom uvjetovane direktnim ljudskim djelovanjem, odnosno prekomjernom uporabom antibiotika, kako u bolničkoj, tako i u vanbolničkoj sredini, aktualizirale su nužnost pronalaženja alternativnih terapijskih rješenja. Spor i/ili neuspješan razvoj novih antimikrobnih lijekova rezultirao je ponovnim uvođenjem u kliničku uporabu nekih starih antibiotika, poput kolistina i fosfomicina, na koje se, s obzirom na dugo razdoblje nekorištenja, odnosno ograničenu uporabu u humanoj medicini, rezistencija nije razvila.

Kolistin je polimiksinski antibiotik koji je razvijen 50-ih godina 20. stoljeća, a čija je upotreba zbog bojazni od neželjenih nuspojava napuštena 70-ih godina. Nakon desetljeća neprimjene, postao je ponovno interesantan za kliničare, s obzirom na sve veću incidenciju infekcija uzrokovanih multiplorezistentnim gram negativnim bakterijama. Ponovna primjena kolistina bazirala se na ranijem kliničkom iskustvu, a bojazan od nefrotoksičnosti i nedostatak suvremenih farmakokinetičkih studija rezultirali su neadekvatnim doziranjem lijeka, što je za posljedicu nerijetko imalo klinički neuspjeh.

*Fosfomicin u terapijski relevantnim koncentracijama pokazuje baktericidan učinak prema širokom spektru gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija uključujući meticilin-rezistentne izolate *Staphylococcus aureus* (MRSA) i *Staphylococcus epidermidis* (MRSE), penicilin-rezistentne pneumokoke, vankomicin rezistentne enterokoke (VRE), gram-negativne bakterije koje produciraju beta-laktamaze proširenoga spektra (eng. extended spectrum beta lactamases, ESBL) te većinu sojeva *Pseudomonas aeruginosa*. Čak i u područjima u kojima se fosfomicin češće prepisuje/koristi, pojava rezistencije bakterija prema ovom antibiotiku za sada je rijetka.*

Deskriptori: KOLISTIN, FOSFOMICIN

Kolistin

Kolistin je polimiksinski antibiotik koji je u kliničku praksu uveden početkom 50.-tih godina 20. stoljeća. Sedamdesete godine prošloga stoljeća obilježene su "revolucijom" u antimikrobnoj terapiji, uvođenjem u kliničku uporabu brojnih novih, mahom baktericidnih betalaktamskih antibiotika povoljnijeg sigurnosnog profila, što je bio glavni razlog za napuštanje kliničke uporabe starijih i toksičnijih antibiotika, među

njim i kolistina. Zastoj u razvoju novih antibiotika pružio je kolistinu "drugu šansu" i ponovno aktualizirao njegovu uporabu u liječenju teških infekcija uzrokovanih multiplorezistentnim (eng. multi drug resistant, MDR) gram negativnim bakterijama, kao što su *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Klebsiella pneumoniae*. Iskustva iz kliničke upotrebe kolistina u posljednjem desetljeću generalno su pozitivna, iako je njegova klinička učinkovitost u usporedbi s beta-laktamima lošija - pri tome svakako valja imati na umu da se kolistin propisuje u situacijama kada beta-laktami nisu terapijska opcija te da se kolistinom u pravilu liječe kritično bolesni, opterećeni komorbiditetima i prethodnim terapijskim neuspjehom antimikrobnog liječenja. Iako je u posljednjih desetak godina došlo do značajnog napretka u poznavanju farmakokinetike, a dovršene

su i brojne kliničke studije orijentirane na analizu kliničke učinkovitosti, različitih doziranja, putova primjene, istodobne primjene s drugim antimikrobnim lijekovima i farmakotoksičnosti, postoje još brojne nedoumice oko primjene kolistina u humanoj medicini (1, 2).

Antimikrobno djelovanje kolistina

Kolistin je polikationski ciklički amfipatični (istovremeno hidrofobni i hidrofilni) polipeptid. Kolistin nije jedinstvena molekula, već se sastoji od nekoliko međusobno vrlo sličnih molekula koje se razlikuju u tzv. "masno-kiselinskom repu". Za kliničku uporabu dolazi u obliku kolistin metanat natrijskog sulfonata (CMS), poznatog i pod imenom kolistimetat. CMS je inaktivni proljek, čija se konverzija u kemijski/antibakte-

*Zavod za infektivne bolesti djece
Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. sc. Goran Tešović, dr. med.,
specijalist pedijatrijske infektologije
Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"
10000 Zagreb, Mirogojska cesta 8, pp 452
E-mail: gtesovic@bfm.hr

rijski aktivnu supstancu - kolistin, događa u vodenim otopinama, kako in vitro (infuzijske otopine), tako i in vivo (krvna plazma, mokraća) (3).

Točan mehanizam antibakterijskog djelovanja kolistina nije do kraja razjašnjen. Kritičnom za antibakterijsko djelovanje, smatra se inicijalna elektrostatska interakcija između polikationskog repa polimiksinke molekule i negativno nabijene fosfatne grupe lipida A koji je sastavni dio lipopolisaharida (LPS) vanjske membrane gram negativnih bakterija. Promjene u strukturi LPS u nekih bakterija (*A. baumannii*, *K. pneumoniae*) ključne su za rezistenciju ovih bakterija prema kolistinu. Unakrižna rezistencija tipična je za polimiksine, što znači da je bakterija rezistentna na kolistin, istovremeno rezistentna i na polimiksin B. Valja svakako istaknuti kako neke gram negativne bakterije pokazuju intrinzičku rezistenciju prema kolistinu (*Neisseria*, *Proteus*, *Serratia*, *Providentia*, *Bruceella*, *Edwardsiella*, *Pseudomonas mallei* i *Burkholderia cepacia*). Prema kolistinu su rezistentne i sve gram pozitivne bakterije te anaerobi (3, 4).

Tokom posljednjih godina prošloga desetljeća antimikrobna osjetljivost MDR gram negativnih bakterija prema kolistinu ostala je nepromijenjena i više od 95% kliničkih izolata *A. baumannii*, *P. aeruginosa* i *E. coli* zadržalo je osjetljivost prema kolistinu, dok je postotak osjetljivih sojeva *K. pneumoniae* nešto niži (88%) (3, 4).

Antimikrobna osjetljivost gram negativnih bakterija prema kolistinu jednako se definira prema kriterijima postavljenim od Europskog odbora za antimikrobnu osjetljivost (eng. European Committee on Antimicrobial Susceptibility, EUCAST) i Instituta za kliničke i laboratorijske standarde (eng. Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) iz SAD i definirana je minimalnom inhibitornom koncentracijom (MIK) od 2 mg/L (5).

Bioraspoloživost kolistina je zanemariva pa se peroralno dan lijek može koristiti samo za selektivnu dekontaminaciju crijeva. Za liječenje sustavnih infekcija, odnosno infekcija tkiva i organa

potrebna je parenteralna primjena lijeka. Iako je intramuskularna primjena moguća, zbog varijabilne apsorpcije lijeka i izražene lokalne bolnosti, u kliničkoj se praksi upotrebljava samo intravenski put primjene. Kako do hidrolize CMS u kolistin dolazi i u infuzijskim otopinama, čime se direktno potiče toksičnost lijeka, lijek je potrebno primijeniti neposredno po pripremi otopine. Kolistin se primjenjuje u intravenskoj infuziji koja, neovisno o dozi lijeka, ne treba trajati dulje od 1 sata (30 do 60 minuta) (6, 7).

Kolistin loše prelazi preko krvno-likvorske/krvno-moždane barijere (oko 5% parenteralno primijenjenog lijeka). Prijelaz lijeka u središnji živčani sustav (SZS) povećava se u slučaju upale (meningitisa), no postignute su doze niže od onih u plazmi (25-67%). Stoga se u slučajevima meningitisa uzrokovanog MDR gram negativnim bakterijama, osobito ukoliko je MIK viši, preporuča intratekalna/intraventrikulska primjena kolistina. Prema aktualno dostupnim podacima parenteralno primijenjen kolistin loše difundira i u neka druga tkiva/tjelesne tekućine (žuč, pleuralna tekućina, zglobna tekućina). Koncentracija kolistina u plućnom tkivu i bronhoalveolarnoj tekućini nakon parenteralne primjene također je suboptimalna te se, u slučaju kada je infekcija pluća uzrokovana bakterijskim sojevima čija je MIK veća od 1 mg/L, preporuča primjena lijeka putem inhalacije (8, 9).

Toksičnost kolistina

Klinički najznačajniji toksični učinak kolistin ostvaruje na bubrege. Oštećenje nastaje na razini tubularnog epitela, a posljedica je povećanje propusnosti stanične membrane koje rezultira curenjem staničnog sadržaja u ekstracelularni prostor i konačno staničnom smrti. Dva glavna rizična čimbenika za nastanak nefrotoksičnosti jesu primijenjena doza, odnosno postignuta serumska koncentracija i duljina trajanja liječenja. Koncentracija kolistina u plazmi koja povećava vjerojatnost za nastanak akutne bubrežne ozljede (ABO) iznosi 2,42 mg/L i vrlo je blizu terapijski poželjne ravnotežne koncentracije (eng. steady-state plasma concentration, C_{ss})

(2 mg/L). Znaci ABO javljaju se najčešće krajem prvoga tjedna liječenja. Podaci o incidenciji ABO značajno variraju među objavljenim studijama, i u odraslih se bolesnika kreću u rasponu od 6 do 55%, što je posljedica prvenstveno različitih kriterija koji su primjenjivani u definiranju nefrotoksičnosti. U pedijatrijskih je bolesnika nefrotoksičnost niža i zabilježena je u 5 do 14% liječenih. ABO uzrokovan kolistinom rijetko dovodi do potrebe za nadomještanjem bubrežne funkcije, a u 88% bolesnika u cijelosti je reverzibilna. Oporavak bubrežne funkcije nastaje 1 do 3 mjeseca nakon ukidanja liječenja kolistinom. Nefrotoksičnost kolistina češće nastaje u bolesnika s prethodno oštećenom bubrežnom funkcijom, hipoproteinemijom bolesnika te onih koji u sklopu liječenja istovremeno s kolistinom primaju nesteroidne antiinflamacijske lijekove i vankomicin. Monitoriranje C_{ss} kolistina poželjno je u svih bolesnika koji primaju ovaj lijek (6, 7, 10).

Neurotoksičnost kolistina manje je izražena od nefrotoksičnosti, a klinički su simptomi u većine bolesnika blagi. Neurotoksičnost kolistina klinički se očituje vrtoglavicom, slabošću poprečno prugaste muskulature, parestezijama, parcijalnim gubitkom sluha, smetnjama vida, konfuzijom, halucinacijama, pojavom konvulzija, ataksije i rijetko neuromuskularnom blokadom. Od svih manifestacija neurotoksičnosti, najčešće su parestezije koje javlja 27% liječenih. Znaci neurotoksičnosti nestaju nakon ukidanja liječenja kolistinom (6, 7).

Teške nuspojave liječenja kolistinom poput apneje i respiracijske insuficijencije iznimno su rijetke. Bronhospazam i alergijski pneumonitis kao nuspojave inhalacijskog kolistina mogu se očekivati samo u bolesnika s cističnom fibrozom (6, 7)

Doziranje kolistina

Kako je kolistin antibiotik koji je u kliničku uporabu ušao pred više od 60 godina, bez prethodno provedenih detaljnih farmakokinetičkih studija, u razdoblju kada je osjetljivost gram negativnih bakterija bila bitno drugačija, preporučeno doziranje kolistina nakon njegova ponovnog uvođenja u kliničku upotrebu

krajem 90-ih godina 20. stoljeća baziralo se na ranijim preporukama. Kliničko iskustvo nastalo ponovnom upotrebom kolistina iniciralo je provođenje novih farmakokinetičkih studija - najprije na eksperimentalnim životinjama, a potom i na ljudima, najčešće bolesnicima oboljelim od potencijalno po život opasnih infekcija, među kojima su i bolesnici s od ranije prisutnim različitim stupnjem ABO, od kojih neki i ovisni o nadomještanju bubrežne funkcije. Nove su spoznaje konačno omogućile reviziju ranijih preporuka o doziranju kolistina.

Baktericidni učinak kolistina ovisan je o koncentraciji lijeka u plazmi, odnosno tkivu i organu unutar kojega se infekcija uzrokovana MDR gram negativnim bakterijama događa. Terapijska učinkovitost kolistina ovisi o omjeru vršne koncentracije (eng. peak level) i MIK osjetljivog soja, odnosno omjera površine ispod krivulje (eng. area under the curve, AUC) i MIK. Novija istraživanja koja su se bavila farmakokinetikom kolistina i njegovom kliničkom učinkovitosti sugeriraju potrebu za: 1.) brzim postizanjem C_{ss} od 2 mg/L i 2.) održavanju spomenute koncentracije kolistina tijekom liječenja. C_{ss} kolistina od 2 mg/L učinkovita je prema svim osjetljivim sojevima (MIK ≤ 2 mg/L) koji uzrokuju sustavne/bakterijemične infekcije. Istovremeno, spomenuta koncentracija, koja je vrlo blizu potencijalno nefrotoksične koncentracije, nije dovoljna za učinkovito liječenje infekcije pluća uzrokovane sojem u kojega je MIK za kolistin >1 mg/L, kao ni za postizanje adekvatnih koncentracija lijeka u SŽS (7-10).

Za učinkovito liječenje svake ozbiljne bakterijske infekcije kolistinom, ključno je brzo postizanje učinkovite/baktericidne koncentracije lijeka i održavanje C_{ss} ≥ 2 mg/L. Za brzo postizanje koncentracije čini se da je na početku liječenja nužno primijeniti veću pojedinačnu početnu dozu (eng. loading dose, LD) od uobičajene. Farmakokinetička studija čiji su rezultati objavljeni 2009., a koje je provedena na kritično bolesnim osobama s urednom bubrežnom funkcijom kod kojih je doza od 3 milijuna internacionalnih jedinica (eng. million international units, MIU) primjenjivana intravenski svakih 8 sati, pokazala je da

Tablica 1.
Odnos doza CMS i CBA

Kolistimetat (CMS) IU	Kolistin (CBA) mg
12.500	0,4
150.000	5
1.000.000	34
4.500.000	150
9.000.000	300

Prema: European Medicines Agency completes review of polymyxin-based medicines: Recommendations issued for safe use in patients with serious infections resistant to standard antibiotics. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Polymyxin_31/WC500176333.pdf.
FDA Approved Drug Products. Label and approval history for Coly-Mycin M, NDA 050108. Dostupno na: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/050108s030lbl.pdf.

vrijeme koje je potrebno za postizanje C_{ss} iznosi oko 48 sati, što predstavlja značajno kašnjenje i utječe na mogućnost uspješnog izlječenja bolesnika. Ukoliko se, pak, primijeni LD od 9 MIU (oko 300 mg), tada se C_{ss} viša od 2 mg/L postiže već 8 sati od početka liječenja. Gotovo sve novije studije koje su pratile plazmatske koncentracije kolistina pokazale su i da je poluvrijeme eliminacije lijeka značajno dulje od prethodno pretpostavljenog (u rasponu od 11,2 do 14,4 sati), što omogućuje da se kolistin dozira u dvije, a ne nužno u tri dnevne doze (11, 12).

Informacije dobivene iz novijih studija nametnule su potrebu za revizijom ranije preporučenih doza te su nedavno (2014.) dvije središnje regulatorne agencije Europske unije (eng. European Medicines Agency, EMA), odnosno SAD (eng. Food and Drug Administration, FDA) objavile nove preporuke. U preporukama se posebna pažnja posvećuje

bubrežnoj funkciji, odnosno doza je prilagođena stupnju ABO. Iako se u objema preporukama sugerira više doziranje kolistina u odnosu na ranije, značajne razlike u preporučenim dozama još uvijek postoje. Dodatnu poteškoću predstavlja i činjenica da se u europskim preporukama doze izražavaju u MIU CMS, dok se u FDA preporukama doze definiraju u miligramima kolistina (eng. Colistin Base Activity, CBA) (Tablica 1, Tablica 2) (6, 7).

U EMA preporukama za liječenje odraslih osoba, uz definiranu dnevnu dozu CMS (9 MIU) navodi se i potreba za LD od 9 MIU za sve kritično bolesne osobe. Ističe se i kako se kumulativna dnevna doza može aplicirati podijeljena u dvije, odnosno tri dnevne doze. FDA preporuke uz intermitentno doziranje kolistina (2 do 4 dnevne doze) spominju i kontinuiranu 24-satnu infuziju, pri čemu se prvi dan terapije polovica dnevne

Tablica 2.
Prilagodba doze kolistina u osoba s oštećenom bubrežnom funkcijom prema EMA i FDA

Klirens kreatinina (mL/min)	Dnevna doza - EMA (MIU CMS)	Dnevna doza - FDA (mg CBA)
≥80	9	2,5-5 mg/kg
50-79	9	2,5-3,8 mg/kg
30-49	5,5-7,5	2,5 mg/kg
10-29	4,5-5,5	1 mg/kg
<10	3,5	-

Prema: Nation RL, Garonzik SM, Li J I sur. Updated US and European Dose Recommendations for Intravenous Colistin: How Do They Perform? Clin Infect Dis 2016; 62: 552-8.

Tablica 3.
Postupnik doziranja kolistina u kritično bolesnih osoba s ciljem dosizanja C_{ss} 2 mg/L

Doza	Kategorija bolesnika	Preporučeno doziranje
Početna (loading) doza	Svi bolesnici	Doza CBA (mg) = C _{ss} x 2,0 x idealna tjelesna masa (kg) Maksimalna preporučena doza je 300 mg CBA (9 MIU CMS). Prva sljedeća doza aplicira se 12 sati nakon LD.
Dnevna doza	Bolesnici koji nisu na nadomjesnom bubrežnom liječenju	Doza CBA (mg) = C _{ss} x 10(0,0048 x CrCl + 1,825)
	Intermitentna hemodijaliza	"nedijalizni dan": 130 mg CBA (3,95 MIU CMS) "dijalizni dan": doza za "nedijalizni dan" uvećana za 30 - 40% - doza se aplicira 3 do 4 sata nakon dovršetka postupka
	Kontinuirana hemodijafiltracija	Doza za bolesnike koji nisu na nadomjesnom liječenju uvećana za 10% po satu postupka Preporučena dnevna doza 440 mg CBA (13 MIU CMS).

Preuzeto i djelomično modificirano iz: Nation RL, Garonzik SM, Thamlitkul V, Giamarellos-Bourboulis EJ, Forrest A, Paterson DL, Li J, Silveira FP. Dosing Guidance for Intravenous Colistin in Critically Ill Patients. Clin Infect Dis. 2016 Dec 23. doi: 10.1093/cid/ciw839.

doze daje u kratkoj intravenskoj infuziji, nakon čega se druga polovica doze aplicira kroz sljedeća 22 do 23 sata u sporoj infuziji. S obzirom da se u FDA smjernicama doze za sve dobne skupine izražavaju u mg/kg tjelesne mase, ne postoji posebna preporuka za doziranje kolistina u pedijatrijskih bolesnika. Također se, za razliku od EMA preporuka, ne spominje mogućnost intraventrikularne/intratekalne aplikacije lijeka, kao ni primjena putem inhalacije. Za razliku od FDA preporuka, EMA preporuke posebno izdvajaju pedijatrijske bolesnike, u kojih se preporučeno dnevno doziranje kreće u rasponu od 75.000-150.000 IU/kg, podijeljeno u tri dnevne doze. Potreba za LD u ovoj se dobnoj skupini ne spominje. EMA također ističe i doziranje kolistina u slučaju meningitisa, no navodi se samo doza za odrasle bolesnike (125.000 IU/dnevno). U slučaju inhalacijske primjene, EMA navodi samo jednu indikaciju, a to je liječenje infekcije uzrokovane s *P. aeruginosa* u bolesnika s cističnom fibrozom, pri čemu se za bolesnike odrasle dobi preporuča pojedinačna doza od 1 do 2 MIU koja se ponavlja dva do tri puta dnevno, a u djece 0,5 do 1 MIU svakih 12 sati (6, 7, 13).

U najnovijoj studiji Nationa i sur., koja se temelji na podacima farmakokinetičkih istraživanja provedenih na 214 kritično bolesnih odraslih osoba, od kojih 29 s potrebom nadomještanja bubrežne funkcije (intermitentna ili kontinuirana hemodijaliza/hemodijafiltracija i hemofiltracija), predložen je postupnik doziranja kolistina (Tablica 3) s ciljem

dosizanja C_{ss} od 2 mg/L u svih bolesnika bez obzira na klirens kreatinina, odnosno stupanj bubrežnog oštećenja. Predloženim postupnikom željena se koncentracija dosiže u više od 80% bolesnika s klirensom kreatinina (CrCL) <80 mL/min, kao i u više od 80% bolesnika koji su na nadomjesnom bubrežnom liječenju. Jedino se u bolesnika s klirensom kreatinina >80 mL/min C_{ss} od 2 mg/L postiže u manje od 40% bolesnika. Autori u radu prilažu i tablicu s preporučenim dozama ovisno o klirensu kreatinina (Tablica 4) (14).

Doziranje kod intratekalne/ intraventrikularne primjene kolistina

Ne postoje opće prihvaćene smjernice za intratekalnu/intraventrikularnu primjenu kolistina. EMA preporuke navode samo liječenje meningitisa/ventrikulitisa u odraslih bolesnika, a preporučena dnevna doza (125.000 IU), ujedno je i maksimalna doza. U radu Karaškosa i sur. iz 2013. koji analizira sve do tada objavljene slučajeve meningitisa/ventrikulitisa liječenih intratekalnom/intraventrikularnom primjenom kolistina (83

Tablica 4.
Preporučene doze kolistina (CBA i CMS) u kritično bolesnih osoba ovisno o klirensu kreatinina

Klirens kreatinina (mL/min)	Doza CBA/CMS potrebna za dosizanje C _{ss} od 2 mg/L	
	Dnevna doza CBA (mg)	Dnevna doza CMS (MIU)
0	130	3,95
5 - <10	145	4,40
10 - <20	160	4,85
20 - <30	175	5,30
30 - <40	195	5,90
40 - <50	220	6,65
50 - <60	245	7,40
60 - <70	275	8,35
70 - <80	300	9,00
80 - <90	340	10,30
≥90	360	10,90

Preuzeto i djelomično modificirano iz: Nation RL, Garonzik SM, Thamlitkul V, Giamarellos-Bourboulis EJ, Forrest A, Paterson DL, Li J, Silveira FP. Dosing Guidance for Intravenous Colistin in Critically Ill Patients. Clin Infect Dis. 2016 Dec 23. doi: 10.1093/cid/ciw839.

epizode u 81 bolesnika) navodi se kako je najčešće primjenjivana doza u odraslih 125.000 IU (maksimalna dnevna doza 500.000 IU), dok se u djece najčešće primjenjuje doza od 2000 IU/kg (najviša primijenjena doza 125.000 IU). Klinički učinak u ovakvoj primjeni kolistina iznosio je 89%, a toksičnost se ogledala u reverzibilnom kemijskom ventrikulitisu (11% bolesnika) (6, 8).

Doziranje kolistina kod inhalacijske primjene

Službene preporuke EMA predviđaju inhalacijsku primjenu kolistina u liječenju MDR *P. aeruginosa* infekcija u bolesnika s cističnom fibrozom. Do sada objavljene studije o inhalacijskoj primjeni kolistina u kritično bolesnih osoba pokazuju ohrabrujuće rezultate. Najčešće primjenjivana doza je 60 do 80 mg CBA (2 do 2,5 MIU) svakih 8 sati. Većina bolesnika liječena je i istovremenom primjenom parenteralnog kolistina. Relativno mali broj bolesnika primao je samo inhalacijsku terapiju, no i u ovom slučaju rezultati su povoljni (6, 9).

Fosfomicin

Fosfomicin je antibiotik širokog spektra koji pripada u skupinu fosfoničnih antibiotika, a razvijen je u Španjolskoj 1969. godine. Fosfomicin inhibira fosfoenolpiruvat transferazu, enzim koji je bitan u početnoj fazi stvaranja peptidoglikana te tako ometa stvaranje bakterijskog staničnog zida koji je ključan za osmotsku stabilnost bakterije. Od svih antibiotika u kliničkoj primjeni, fosfomicin ima najmanju molekulu (138 Da) što mu olakšava difuzibilnost. Prijenos fosfomicina u bakterijsku stanicu najvećim se dijelom odvija aktivnim transportom pomoću L- α -glicerolfosfatnog transportnog sustava, dok se manjim dijelom fosfomicin transportira heksoza fosfatnim sustavom koji je inducibilan glukozama-6-fosfatom. Fosfomicin je baktericidni antibiotik čija baktericidna učinkovitost ovisi o vremenu tijekom kojega je koncentracija fosfomicina veća od MIK. Optimalan antibakterijski učinak ostvaruje se ukoliko je koncentracija fosfomicina iznad MIK kroz najmanje 40-50% intervala doziranja (15, 16).

Molekula fosfomicina je hidrofilna, a gotovo se uopće ne veže za proteine plazme. Nakon parenteralne primjene izlučuje se nepromijenjen bubrezima (glomerularna filtracija) pa mu je koncentracija u mokraći visoka, dok se nakon peroralne primjene, također u nepromijenjenom obliku izlučuje stolicom (u manjoj mjeri) i bubrezima. Dobro prodire u sva tkiva pa terapijske koncentracije ostvaruje u mekim tkivima, plućima, kostima, cerebrospinalnoj tekućini i endokardu (15-17).

Antimikrobno djelovanje fosfomicina

Fosfomicin je baktericidan prema čitavom nizu gram pozitivnih i gram negativnih bakterija, a karakterizira ga nizak potencijal poticanja rezistencije prema drugim skupinama antibiotika. Antibakterijski spektar fosfomicina uključuje gram pozitivne bakterije - stafilokok, uključujući meticilin rezistentne sojeve (eng. meticillin resistant staphylococcus aureus, MRSA) i enterokok, uključujući sojeve rezistentne na glikopeptide (eng. Vancomycin resistant enterococcus, VRE) te pneumokok rezistentan na penicilin (eng. Penicillin resistant pneumococcus, PRP). Među gram negativnim bakterijama, najbolji učinak pokazuje prema enterobakterijama, uključujući MDR sojeve *E. coli* i *K. pneumoniae* - najmanje 96%, odnosno 80% sojeva spomenutih bakterija osjetljivi su na fosfomicin. Prema EUCAST kriterijima osjetljivima se smatraju sojevi enterobakterija u kojih je MIK ≤ 32 mg/L. Prema fosfomicinu dobru osjetljivost pokazuju i *Klebsiella oxytoca*, *Proteus* spp (iznimka indol pozitivan *P. mirabilis*), *Enterobacter*, *Serratia* spp, *Citrobacter diversus* i *Citrobacter freundii*. Učinak prema pseudomonasu je lošiji, a raspon MIK je vrlo širok i iznosi od 4 do >512 mg/L. Sojevi acinetobaktera uglavnom su rezistentni na fosfomicin (MIK 16-128 mg/L) (15-18).

Fosfomicin za parenteralnu primjenu je natrijska sol, koja je, međutim, nestabilna u kiselom mediju želuca, zbog čega su i razvijene peroralne formule - fosfomicin trometamol i fosfomicin kalcij, koje se koriste samo za liječenje i

profilaksu infekcija mokraćnog sustava. Bioraspoloživost fosfomicin trometamola iznosi oko 40%, dok je za kalcijsku sol niža (12-28%) (15-18).

Parenteralna formula fosfomicina namijenjena je liječenju infekcija različitih sijela izvan urinarnog sustava. Nakon uobičajenog doziranja fosfomicin dobro prodire u različita tkiva i organe, a koncentracije koje se postižu u različitim sijelima variraju od 39-69% plazmatske koncentracije u mišićima, 32-54% u plućima, 39-49% u potkožnom tkivu, 23-26% u kostima te 17-25% u cerebrospinalnom likvoru (CSL). Fosfomicin se, stoga, može koristiti za liječenje brojnih kliničkih sindroma poput bakterijemije/sepse, upale pluća, plućnog apscesa, dijabetičkog stopala, osteomijelitisa, akutnog meningitisa, bakterijskog ventrikulitisa i moždanog apscesa te bakterijskog endokarditisa. Iako se fosfomicin izlučuje bubregom i postiže visoke koncentracije u urinu, koncentracije koje se postižu u bubrežnom tkivu, bez obzira na put primjene lijeka, su suboptimalne i rezultiraju niskom stopom izlječenja pa se fosfomicin ne preporučuje u terapiji pijelonefritisa (15-20).

Poznato je nekoliko različitih mehanizama razvoja rezistencije bakterija prema fosfomicinu, koji uključuju smanjen unos antibiotika u bakterijsku stanicu, modifikaciju ciljnog mjesta i inaktivaciju lijeka u bakterijskoj stanici. Rezistencija na fosfomicin najčešće nastaje zbog mutacije gena za transportne sustave, a posljedica je mutacija bakterijskog kromosoma. Modifikacija ciljnog mjesta moguć je mehanizam nastanka rezistencije u nekih sojeva *E. coli*, a tipičan je i za bakterije koje pokazuju intrinzičku rezistenciju prema fosfomicinu. Nadalje, rezistencija može nastati kao posljedica ekspresije gena koji kodiraju sintezu enzima koji inaktiviraju fosfomicin (glutation S-transferaza, L-cistein tio transferaza, epoksid hidrolaza, fosfomicin kinaza). Spomenuti geni između bakterija se prenose plazmidima, a tipični su za gram negativne bakterije (FosA). Za fosfomicin je tipično nepostojanje ukrižene rezistencije s drugim antibioticima, a posljedica je činjenica da se fosfomicin strukturalno i prema mehanizmu djelovanja bitno razlikuje od drugih antibioti-

ka, kao i da se fosfomicin ne primjenjuje u prehrambenoj industriji. Određenu bojazan pri kliničkoj uporabi fosfomicina predstavlja činjenica da se rezistencija na fosfomicin može razviti tijekom liječenja. Bojazan se prvenstveno temelji na činjenici da se rezistentne mutante brzo razvijaju u in vitro uvjetima. Podaci iz kliničkih pokusa ne potkrepljuju one iz eksperimentalnih studija. Razvoj rezistencije za vrijeme primjene fosfomicina nastaje u 2,3-6,7% slučajeva, a nešto je veći tek za izolate pseudomonasa (10%). Također prave razmjere eventualnih kliničkih posljedica razvoja rezistencije prema fosfomicinu za vrijeme primjene lijeka nisu posve jasne (21). Naime, rezultati nekih istraživanja sugeriraju, da u odnosu na osjetljive sojeve, rezistentne mutante imaju slabiji biološki potencijal (usporen rast) kao i smanjenu mogućnost prijanjanja za epitelne stanice, što za posljedicu ima i manju virulentnost. U kliničkim okolnostima na razvoj rezistencije nepovoljno utječe i koncentracija lijeka koja se postiže u ciljnom tkivu/organu, kao i kiselost okoline. S obzirom da se najviša koncentracija fosfomicina postiže u mokraći, koja, k tome, u pravilu ima niži pH od drugih tjelesnih tekućina, čini se da je razvoj rezistencije za vrijeme primjene fosfomicina najmanje izgledan kod liječenja urinarnih infekcija uzrokovanih enterobakterijama. Bez obzira na činjenicu da fosfomicin dobro prodire u različita tkiva i tjelesne tekućine, koncentracija je lijeka u tim mjestima niža od one u plazmi i urinu, što može promovirati mutagenozu u uzročnika i potaknuti nastanak rezistentnih sojeva. Iako pravi razmjeri ove posljedice nisu poznati, dodavanje drugih antibiotika fosfomicinu pri liječenju gram negativnih infekcija, smatra se racionalnim pristupom u minimizaciji mogućnosti razvoja rezistencije. Aminoglikozidi i karbapenemi, s obzirom na sinergistički učinak na gram negativne bakterije u kombinaciji s fosfomicinom, vjerojatno su najbolja opcija (22).

Toksičnost fosfomicina

Fosfomicin je generalno vrlo siguran antibiotik s malim brojem nuspojava - osip, glavobolja, mučnina, rinitis, vaginitis, registriraju se u vrlo malog

Tablica 5.
Doziranje fosfomicina u novorođenčadi i djece

Dobna kategorija	Doza (broj dnevnih doza)
novorođenčad	100-400 (2-4)
dojenčad (<12 mjeseci)	100-400 (2-4)
djeca (1-12 godina)	100-400 (2-4)

Prema: Traunmueller F, Popovic M, Konz KH, Vavken P, Leithner A, Joukhadar C. A reappraisal of current dosing strategies for intravenous fosfomicin in children and neonates. Clin Pharmacokinet 2011; 50: 493-503.

broja bolesnika (1-10%). U bolesnika koji primaju fosfomicin najčešće se registrira hipokalemija (20 do 50% liječenih), a posljedica je učinka lijeka na tubule bubrega. Kod bolesnika s oštećenom srčanom i bubrežnom funkcijom valja voditi računa o ograničenom unosu soli, s obzirom na činjenicu da 1 g parenteralnog pripravka fosfomicina sadrži 0,33 g natrija. U novorođenčadi i djece nuspojave fosfomicina iznimno su rijetke, čak i nakon vrlo duge primjene lijeka. Učinak fosfomicina na crijevnu floru je minimalan pa se postantimikrobna dijareja uzrokovana *C. difficile* iznimno viđa (17).

Doziranje fosfomicina

Uobičajeno doziranje fosfomicin trometamola u liječenju nekomplikiranih infekcija urinarnog sustava u odraslih osoba iznosi 3 g jednom dnevno, a u istovjetnoj se dozi primjenjuje i u djece starije od 12 godina. Parenteralni pripravak fosfomicina indiciran je za liječenje sustavnih infekcija i infekcija tkiva i organa uključiv bakterijemije i sepe, infekcije donjega dijela dišnog sustava, osteomijelitis i bakterijski meningitis. U odraslih osoba i djece starije od 12 godina, odnosno u djece čija tjelesna masa prelazi 40 kg, preporučena dnevna doza fosfomicina kreće se u rasponu od 12 do 24 g, uobičajeno podijeljena u dvije do tri pojedinačne doze, pri čemu se ne preporučuje pojedinačna doza veća od 8 g. U liječenju infekcija SŽS-a preporuča se doziranje u rasponu od 16 do 24 g dnevno, a broj pojedinačnih doza iznosi tri, odnosno četiri. Sve spomenute doze odnose se na osobe s urednom bubrežnom funkcijom, odnosno klirenskom kreatinina većim od 80 mL/min. U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom, u

kjih se CrCL kreće u rasponu od 40-80 mL/min, ne preporuča se redukcija doze fosfomicina, dok se u bolesnika u kojih je CrCL ≤ 40 mL/min potrebna redukcija doze, i to: za 30% u bolesnika s CrCL 40 mL/min, 40% za bolesnike s CrCL 30 mL/min, 60% za bolesnike s CrCL 20 mL/min, a za one s CrCL 10 mL/min, dozu je potrebno reducirati za 80%. U svih bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom preporuča se liječenje početi primjenom LD, koja iznosi 8 g. U bolesnika koji su na intermitentnoj hemodijalizi preporuča se primjena pojedinačne doze kolistina od 2 g nakon svakog dovršenog postupka dijalize. Bolesnici na kontinuiranom bubrežnom nadomjesnom liječenju (kontinuirana veno-venska hemodijafiltracija) ne zahtijevaju prilagodbu doziranja fosfomicina. Doziranje kolistina u djece mlađe od 12 godina, odnosno u kojih je tjelesna masa manja od 40 kg, kreće se u rasponu od 100 do 300 mg/kg tjelesne mase (Tablica 5), a za djecu sa životno ugrožavajućim infekcijama, bez obzira na dob, preporuča se primjena maksimalne doze koja iznosi 400 mg/kg. U slučaju primjene maksimalne doze, dnevna se doza može podijeliti u četiri pojedinačne doze, iako se najčešće preporuča dnevnu dozu podijeliti u dvije do tri pojedinačne doze (Tablica 5).

Veći broj pojedinačnih doza (3 do 4) preporuča se za bolesnike s težim infekcijama, kao i onima kod kojih je infekcija uzrokovana bakterijom u koje je MIK ≥ 32 mg/L. Za razliku od bolesnika odrasle dobi, ne postoje studije koje bi precizno utvrdile doziranje fosfomicina u pedijatrijskih bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom (18-22).

Zaključak

Kolistin i fosfomicin stari su antibiotici koji su ponovno ušli u kliničku praksu nakon dugih godina ograničene primjene. Iako međusobno bitno različiti, ova dva antibiotika aktualno predstavljaju značajnu mogućnost u liječenju teških bakterijskih infekcija uzrokovanih rezistentnim sojevima bakterija, kako u odraslih tako i u pedijatrijskih bolesnika. Zahvaljujući činjenici da su razvijeni u vrijeme kada nije bilo suvremenih farmakokinetičkih i farmakodinamskih studija, postoje određene nedoumice oko njihova doziranja, osobito u populaciji kritično bolesnih pacijenata.

Skrćenice:

ABO - akutna bubrežna ozljeda
 AUC - površina ispod krivulje (eng. area under the curve)
 CBA - kolistinska baza (eng. Colistin Base Activity)
 CLSI - Institut za kliničke i laboratorijske standarde (eng. Clinical and Laboratory Standards Institute)
 CMS - kolistimetat (eng. colistin methanate sulfate)
 CrCL - klirens kreatinina (eng. creatinine clearance)
 C_{ss} - ravnotežna plazmatska koncentracija (eng. steady state plasma concentration)
 EMA - Europska agencija za lijekove (eng. European Medicines Agency)
 EUCAST - Europski odbor za antimikrobnu osjetljivost (eng. European Committee on Antimicrobial Susceptibility)
 LD - početna doza (eng. loading dose)
 LPS - lipopolisaharid
 MDR - multiplo rezistentne bakterije (eng. multi-drug resistant)
 MIU - milijun internacionalnih jedinica (eng. million international units)
 MRSA - meticilin rezistentni stafilocok (eng. Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus)
 PRP - penicilin rezistentni pneumokok (eng. Penicillin Resistant Pneumococcus)
 SŽS - središnji živčani sustav
 VRE - vankomicin rezistentni enterokok (eng. Vancomycin Resistant Enterococcus)

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./ All authors have completed the *Unified Competing Interest form* at www.icmje.org/coi_disclosure.

pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

LITERATURA

- Falagas ME, Rafailidis PI, Ioannidou E et al. Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35: 194-9.
- Kapoor K, Jajoo M, Dublsh S, Dabas V, Gupta S, Manchanda V. Intravenous colistin for multidrug-resistant gram-negative infection in critically ill pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med* 2013; 14: 268-72.
- Couet W, Gregoire N, Marchand S, Mimoz O. Colistin pharmacokinetics: The fog is lifting. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 30-9.
- Landersdorfer CB, Nation RL. Colistin: How should it be dosed for the critically ill? *Semin Respir Crit Care Med* 2015; 36: 126-35.
- Karli A, Paksu MS, Karadag A et al. Colistin use in pediatric intensive care unit for severe nosocomial infections: Experience of an university hospital. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2013; 12: 32-9.
- European Medicines Agency completes review of polymyxin-based medicines: Recommendations issued for safe use in patients with serious infections resistant to standard antibiotics. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Polymyxin_31/WC500176333.pdf.
- FDA Approved Drug Products. Label and approval history for Coly-Mycin M, NDA 050108. Dostupno na: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/050108s030lbl.pdf.
- Karaiskos I, Galani L, Baziaka F, Giamarellou H. Intraventricular and intrathecal colistin as the last therapeutic resort for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii ventriculitis and meningitis: a literature review. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 41: 499-508.
- Boisson M, Jacobs M, Gregoire N et al. Comparison of intrapulmonary and systemic pharmacokinetics of colistin methanesulfonate (CMS) and colistin after aerosol delivery and intravenous administration of CMS in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 7331-9.
- Sorli L, Luque S, Segura C et al. Impact of colistin plasma level on the clinical outcome of patients with infections caused by extremely drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Infect Dis* 2017; 17: 11-20.
- Mohamed AF, Cars O, Friberg LE. A pharmacokinetic/pharmacodynamic model developed for the effect of colistin on *Pseudomonas aeruginosa* in vitro with the evaluation of population pharmacokinetic variability on simulated bacterial killing. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 1350-61.
- Karaiskos I, Friberg LE, Pontikis K et al. Colistin population pharmacokinetics after application of a loading dose of 9 MU colistin methanesulfonate in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 7240-8.
- Nation RL, Garonzik SM, Li J I sur. Updated US and European Dose Recommendations for Intravenous Colistin: How Do They Perform? *Clin Infect Dis* 2016; 62: 552-8.
- Nation RL, Garonzik SM, Thamlikitkul V, Giamarellos-Bourboulis EJ, Forrest A, Paterson DL, Li J, Silveira FP. Dosing Guidance for Intravenous Colistin in Critically Ill Patients. *Clin Infect Dis*. 2016 Dec 23. doi: 10.1093/cid/ciw839.
- Falagas ME, Giannapoulou KP, Kokolakis GN, Rafailidis PI. Fosfomicin: Use beyond urinary tract and gastrointestinal infections. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1069-77.
- Raz R. Fosfomicin: an old-new antibiotic. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 4-7.
- Grabein B, Graninger W, Rodriguez Bano J, Dinh A, Liesenfeld DB. Intravenous fosfomicin - back to the future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature. *Clin Microbiol Infect* 2016; Dec 9. pii: S1198-743X(16)30610-3. doi: 10.1016/j.cmi.2016.12.005. Epub ahead of print] Review.
- Lutsar I, Telling K, Metsvaht T. Treatment option for sepsis in children in the era of antibiotic resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014; 12: 1237-52.
- Karageorgopoulos DE, Wang R, Yu X, Falagas ME. Fosfomicin: evaluation of the published evidence on the emergence of antimicrobial resistance in Gram-negative pathogens. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 255-68.
- Hsu AJ, Tamma PD. Treatment of multidrug-resistant gram-negative infections in children. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 1439-48.
- Michalopoulos AS, Livaditis IG, Gougoutas V. The revival of fosfomicin. *Int J Infect Dis* 2011; 15: 732-9.
- Traunmueller F, Popovic M, Konz KH, Vavken P, Leithner P, Joukhar C. A reappraisal of current dosing strategies for intravenous fosfomicin in children and neonates. *Clin Pharmacokinet* 2011; 50: 493-503.

Summary

THE ROLE OF OLD ANTIBIOTICS IN THE TREATMENT OF INFECTIONS CAUSED BY MULTIRESTANT BACTERIA IN PEDIATRICS

G. Tešović

Changes in antimicrobial flora that have occurred in the last two decades, which are mainly caused by direct human action through excessive use of antibiotics, both in the hospital, and in the outpatient environment, actualized the necessity of finding alternative therapeutic solutions. Slow and/or unsuccessful development of new antimicrobial drugs has resulted in a re-introduction into clinical use of some old antibiotics like colistin and fosfomycin, to which, given the long period of non-use or limited use in human medicine, resistance has not developed.

Colistin, a polymyxin antibiotic that was developed during fifties, the use of which is due to the risk of undesired side effects abandoned in 70's. After a decade of non-implementation, has become interesting option for clinicians, given the increasing incidence of infections caused by multiply resistant gram negative bacteria. Current recommendations for colistin dosing are mainly based on previous clinical experience, taking into account overestimated risk of nephrotoxicity and lack of modern pharmacokinetic study, resulted in inadequate dosage of the drug, which often resulted in clinical failure.

*Fosfomycin in therapeutically relevant concentrations shows bactericidal activity against a broad spectrum of gram-positive and gram-negative bacteria including methicillin-resistant isolates of *Staphylococcus aureus* (MRSA) and *Staphylococcus epidermidis* (MRSE), penicillin - resistant pneumococci, vancomycin resistant enterococci (VRE), gram negative bacteria that produce beta-lactamases (eng. extended spectrum beta-lactamases, ESBL) and most strains of *Pseudomonas aeruginosa*. Even in areas where fosfomycin is often prescribed / used, the emergence of bacterial resistance to the antibiotic for now is rare.*

Descriptors: COLISTIN, FOSFOMYCIN

Primljeno/Received: 02. 3. 2017.

Prihvaćeno/Accepted: 30. 3. 2017.