

Streszczenie

Wstęp

Kolistyna obecnie coraz częściej znajduje zastosowanie w leczeniu infekcji o ciężkim przebiegu, wywołanych bakteriami wieloopornymi występującymi u pacjentów oddziałów intensywnej terapii (OIT). Polimyksyna ta, po raz pierwszy wyizolowana pod koniec lat 40-tych XX wieku, została niemal całkowicie wycofana z użycia w drugiej połowie ubiegłego stulecia, głównie z powodu dużej toksyczności leku. Od początku XXI wieku antybiotyk ten znów zyskuje na znaczeniu, przechodząc obecnie renesans zastosowania, w czasie gdy współczesna medycyna mierzy się z problemem patogenów opornych na wiele grup lub nawet na wszystkie powszechnie stosowane rodzaje antybiotyków. Kolistyna zabija bakterie Gram-ujemne poprzez mechanizm fuzji z zewnętrzną błoną komórkową bakterii w wyniku czego dochodzi do destrukcji jej składników (LPS) i utraty funkcji co w konsekwencji doprowadza do lizy komórki bakteryjnej. Na terenie Polski rejestrację do użytku w praktyce klinicznej posiada pochodna kolistyny: metanosiarczan sodowy (ang. sodium methanosulfonate, CMS). Preparat ten stanowi prolek, ulegający aktywacji wewnątrzustrojowo po podaży dożylniej lub też alternatywnie: drogą wziewną, dokomorową lub dooponową. Współczesna literatura naukowa dostarcza coraz dokładniejszych informacji na temat optymalnego dawkowania, zakresu zastosowania czy też toksyczności polimyksyny E, wskazując jednocześnie na potrzebę prowadzenia dalszych badań koniecznych do pełnego wykorzystania potencjału terapeutycznego tego antybiotyku, nazywanego nieraz „lekiem ostatniej szansy”

Cel pracy

Celem pracy była ocena skuteczności leczenia kolistyną na oddziale intensywnej terapii, szczególnie w aspekcie zależności między stosowaniem kolistyny w monoterapii lub terapii skojarzonej (w leczeniu celowanym i empirycznym) a efektem leczenia w postaci wyleczenia klinicznego i mikrobiologicznego, oraz oceny bezpieczeństwa stosowania w zakresie wpływu na funkcję nerek. Badano także efekty stosowania kolistyny w formie nebulizacji wraz z wlewem dożylnym w leczeniu zakażeń dolnych dróg oddechowych.

Material i metoda

Badaniem objęto 150 chorych leczonych w Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii USK we Wrocławiu, w latach 2014-2019, u których zastosowano kolistynę (CMS) metodą wlewu dożylnego lub dodatkowo w inhalacji do leczenia ciężkich zakażeń. Badanie polegało na retrospektywnej analizie historii chorób i dokumentacji elektronicznej pacjentów, z których uzyskano zanonimizowane dane pozwalające na opracowanie charakterystyki badanej grupy oraz przeprowadzenia analiz dotyczących problemów badawczych, których rozwiązanie stanowiło cel niniejszej pracy. W części pracy odnoszącej się do zakażeń szpitalnych zastosowano kryteria ECDC, natomiast w ocenie funkcji nerek posługiwano się kryteriami AKIN.

Wyniki

W badanej grupie 150 chorych większość stanowili mężczyźni (105), średni wiek chorych wynosił 60,25 lat a średni wynik w skali APACHE II: 17 pkt. Kolistynę stosowano najczęściej w leczeniu zapaleń płuc (HAP lub VAP), które stwierdzono u 140 chorych (93,3%). Patogenem odpowiedzialnym za zakażenie najczęściej był *Acinetobacter baumannii* MDR (97,3%). Kolistynę podawano średnio przez 9,99 dni, przeważnie w terapii skojarzonej (82,7%), z dawką nasycającą 9 mln IU zastosowaną u 13,3% pacjentów. Do pogorszenia funkcji nerek w trakcie leczenia kolistyną doszło u 53% pacjentów, którzy w momencie włączenia kolistyny nie wymagali terapii nerkozastępczej. Uwzględniając poziom klirensu kreatyniny w momencie rozpoczęcia terapii

kolistyną do pogorszenia funkcji nerek doszło u 77,8% pacjentów z klirensem kreatyniny < 50 ml/min i u 46,8% u których w momencie wdrożenia terapii kolistyną wynosił on >50 ml/min. Analiza statystyczna nie wykazała istotnych różnic między grupami w zakresie badanych zmiennych (wyleczenie kliniczne, eradykacja mikrobiologiczna, utrzymująca się kolonizacja, nawrót zakażenia, przeżycie pacjentów) przy porównaniu monoterapii i terapii skojarzonej, jak również w przypadku terapii empirycznej i celowanej, stosowania bądź pominięcia dawki nasycającej. W przypadku porównania kolistyny stosowanej w dawce dożylniej z terapią dożylną łączoną z nebulizacją w leczeniu zakażeń układu oddechowego, wyleczenie uzyskano statystycznie częściej w grupie pacjentów leczonych terapią łączoną ($p=0,028$). Odnośnie oceny wpływu terapii kolistyną na pogorszenie funkcji nerek wykazano, że terapia kolistyną w przedziale 1-7 oraz 11-14 dni była związana z istotnie wyższym odsetkiem wystąpienia uszkodzenia nerek w grupie pacjentów z $CL < 50$ mL/min aniżeli w grupie z $CL \geq 50$ mL/min. ($p=0,027$ dla przedziału 1-7 dni, $p=0,036$ dla przedziału 11-14 dni). Analiza wpływu dawki skumulowanej na pogorszenie funkcji nerek wykazała, że występowało ono istotnie częściej u chorych $CL \geq 50$ mL/min przy dawce skumulowanej kolistyny wynoszącej do 72 mln IU ($p=0,031$)

Wnioski

Kolistyna była stosowana głównie w leczeniu zapaleń płuc, najczęściej wywołanych przez szczepy *A. baumannii* MDR. Antybiotyk najczęściej podawano w terapii celowanej (75%) i skojarzonej (83%) uzyskując wyleczenie kliniczne u 43% chorych. Terapia skojarzona, w porównaniu z monoterapią tym antybiotykiem wydaje się nie przynosić większych korzyści dla pacjentów. Wyższym odsetkiem przeżywalności (77%) charakteryzowała się grupa pacjentów leczonych kolistyną w monoterapii. Porównanie terapii empirycznej i celowanej kolistyną nie wykazało istotnych różnic wskazujących na przewagę jednego z tych modeli zastosowania kolistyny. Stosowanie dawki nasycającej kolistyny wydaje się być związane ze zmniejszeniem odsetka nawrotów zakażeń (5%) podczas gdy wpływ na śmiertelność oraz odsetek wyleczeń klinicznych względem grupy chorych u których dawki nasycającej nie zastosowano, wydaje się być ograniczony. Jednoczesna podaż kolistyny drogą wziewną i dożylną w terapii zapaleń płuc, z uwzględnieniem infekcji związanych z wentylacją mechaniczną odznaczała się wyższym odsetkiem wyleczeń klinicznych w porównaniu do terapii systemowej. Pogorszenie funkcji nerek wystąpiło u 54% pacjentów leczonych polimyksyną E, którzy w momencie rozpoczęcia terapii kolistyną nie wymagali leczenia nerkozastępczego. Cechy dysfunkcji nerek były stwierdzane najczęściej w pierwszym tygodniu terapii polimyksyną E, u pacjentów, u których klirens kreatyniny w momencie inicjacji terapii kolistyną wynosił <50 mL/min a dawka skumulowana antybiotyku nie przekraczała 64 mln IU. Dawka skumulowana kolistyny wydaje się nie wpływać na wystąpienie uszkodzenia nerek związanego z terapią tym antybiotykiem

Summary

Introduction

Colistin is increasingly used in the treatment of severe infections caused by multiresistant bacteria found in patients in intensive care units (ICUs). This polymyxin, first isolated in the late 1940s, was almost completely withdrawn from use in the second half of the last century, mainly due to the high toxicity of the drug. Since the beginning of the 21st century, this antibiotic has been gaining importance again, undergoing a renaissance when modern medicine is dealing with a problem of pathogens resistant to many groups or even to all commonly used types of antibiotics. Colistin kills Gram-negative bacteria through fusion with the outer bacterial cell membrane, resulting in the destruction of its components (LPS) and loss of function, which in turn leads to lysis of the bacterial cell. In Poland, a derivative of colistin – sodium methanesulfonate (CMS) – is registered for use in clinical practice. This preparation is a prodrug that is activated intracellularly after intravenous administration, or alternatively: by inhalation, intraventricular or intrathecal administration. Contemporary scientific literature provides more and more detailed information on the optimal dosage, the scope of application or toxicity of polymyxin E, at the same time pointing to the need for further research necessary to fully exploit the therapeutic potential of this antibiotic, sometimes called the "last resort drug"

Objective of work

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of colistin treatment in intensive care units, especially in terms of the relationship between the use of colistin in monotherapy or combined therapy (in targeted and empirical therapy) and the effect of treatment in the form of clinical and microbiological cure, as well as safety assessment in terms of its impact on the kidney function. The effects of using colistin in the form of nebulization along with intravenous infusion in the treatment of lower respiratory tract infections have also been studied.

Material and methods

The study included 150 patients treated at the Department of Anaesthesiology and Intensive Therapy of the University Teaching Hospital in Wrocław in 2014–2019, who were treated with colistin (CMS) by intravenous infusion or additionally by inhalation for the treatment of severe infections. The study consisted of a retrospective analysis of the medical history and electronic documentation of the patients, from which anonymised data was obtained, allowing for the development of characteristics of the studied group and the analysis of the research problems, the solution of which was the aim of this study. In the part of work relating to nosocomial infections, the ECDC criteria were used, whereas the assessment of kidney function was based on the AKIN criteria.

Results

In the group of 150 patients, the majority of them were men (105) and the average age of the patients was 60.25 years, with the average APACHE II score of 17 points. Colistin was used most frequently in the treatment of pneumonia (HAP or VAP), which was found in 140 patients (93.3%). The most common pathogen responsible for the infection was *Acinetobacter baumannii* MDR (97.3%). Colistin was administered for an average of 9.99 days, mostly in combination therapy (82.7%), with a loading dose of 9 MIU applied in 13.3% of patients. Renal function deterioration during colistin treatment occurred in 53% of patients, who did not require renal replacement therapy at the time of starting administration of colistin. Taking into account the level of creatinine clearance at the time of initiation of colistin therapy, deterioration of renal function occurred in 77.8% of the patients with creatinine

clearance of <50 ml / min, and in 46.8% of the patients whose creatinine clearance was > 50 ml / min at the time of initiation of colistin therapy.

Statistical analysis showed no significant differences between the groups in terms of the studied variables (clinical cure, microbial eradication, persistent colonization, recurrence of infection, patient survival) when comparing monotherapy and combination therapy, as well as in the case of empirical and targeted therapy, using or omitting a loading dose. When comparing intravenous colistin with intravenous therapy combined with nebulization in the treatment of respiratory infections, healing was statistically more frequent in the group of patients treated with combination therapy ($p = 0.028$). Regarding the assessment of the effect of colistin therapy on the deterioration of renal function, it showed that colistin therapy in the range 1–7 and 11–14 days was associated with a significantly higher rate of renal damage in the group of patients with CL <50 mL / min than in the group with CL ≥ 50 mL / min. ($p = 0.027$ for the 1–7 day range, $p = 0.036$ for the 11–14 day range). The analysis of the effect of the cumulative dose on the deterioration of renal function showed that it was significantly more frequent in CL ≥ 50 mL / min patients with the cumulative colistin dose of up to 72 million IU ($p = 0.031$).

Conclusions

Colistin was mainly used to treat pneumonia, most commonly caused by *A. baumannii* MDR strains. This antibiotic was most often administered in targeted (75%) and combined (83%) therapy, achieving clinical cure in 43% of patients. Combined therapy, compared to monotherapy with this antibiotic, does not seem to bring much benefit to patients. The group of patients treated with colistin monotherapy was characterized by a higher survival rate (77%). Comparison of empirical and targeted colistin therapy did not show any significant differences indicating the advantage of one of these models of colistin use. The use of colistin loading dose appears to be associated with a reduction in the rate of recurrence of infections (5%), while the effect on mortality and clinical cure rates relative to the untreated group appears to be limited. Simultaneous administration of inhaled and intravenous colistin in the treatment of pneumonia, including infections associated with mechanical ventilation, was characterized by a higher percentage of clinical cures compared to systemic therapy. Deterioration of renal function occurred in 54% of the patients treated with polymyxin E, who did not require renal replacement therapy at the time of initiation of colistin therapy. The features of renal dysfunction were most often found during the first week of polymyxin E therapy, in patients whose creatinine clearance was <50 mL / min at the initiation of colistin therapy and the cumulative dose of antibiotic did not exceed 64 million IU. The cumulative dose of colistin does not appear to affect the occurrence of renal damage associated with this antibiotic therapy.