

BÖLÜM 16

POLİMİKSİNLERİN VE FOSFOMİSİNİN ETKİ SPEKTRUMU VE KULLANIM ALANLARI

Didem ÇELİK¹

Giriş

Günümüzde artan mikrobiyal direnç oranları aşılması gereken en önemli problemlerden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle çoklu ilaç dirençli organizmalara karşı etkin kullanımda olan polimiksinler ve fosfomisin Dünya Sağlık Örgütü'nün korunması gereken antibiyotikler listesinde yer almakta olup uzun vadede direnç gelişiminin önüne geçilebilmesi için bu antibiyotiklerin kullanımına ilişkin resmi rehberlik ve kontrol mekanizmalarının geliştirilmesi önerilmiştir. Kitabın bu bölümünde polimiksinlerin ve fosfomisinin genel özelliklerine, etki mekanizmalarına, klinik etkinliklerine, günlük pratikte uygulama alanlarına ve dozlanmalarına değinilecektir.

Polimiksinler

A.1. Tanım

Paenibacillus polymyxa'dan izole edilen en eski antibiyotiklerden olan polimiksinler 1950'lerde klinik kullanıma girmiş olup günümüzde polimiksin B ve polimiksin E (kolistin) olarak bulunmaktadır (1). Polimiksinler neredeyse aynı kimyasal yapılara ve karşılaştırılabilir etki mekanizmalarına, direnç modellerine ve aktivite spektrumlarına sahip olmakla birlikte çok farklı farmakokinetik ve farmakodinamiğe sahiptirler (2,3).

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, didemdestioglu@gmail.com

B.7. Advers reaksiyon - Toksikite

Fosfomisinler genel olarak iyi tolere edilirler ancak yan etki olarak hipokalemi (düzenli olarak potasyum seviyelerini izleme ihtiyacı) ve kalp yetmezliği olan hastalarda sodyum tuzu formülasyonu nedeniyle aşırı sodyum yüklenmesi görülebilir (5).

Fosfomisin, idrar yolu enfeksiyonu için kullanılan diğer antibiyotiklerle karşılaştırılabilir oranlarda ishal, vajinit, mide bulantısı ve baş ağrısı ile ilişkilendirilmiştir. Optik nevrit ve işitme kaybı vakaları bildirilmiştir. Fosfomisine bağlı en az bir anafilaksi vakasının yanı sıra tek bir *Clostridioides difficile* (eski adıyla *Clostridium difficile*) diyare vakası bildirilmiştir (21).

Sonuç

Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2022 yılında rezerv antibiyotikler olarak ilan edilen fosfomisin ve polimiksinlerin etkinliğini korumak, gelecekte bu antibiyotiklere karşı direnç gelişimini önlemek, klinik kullanımda uzun ömürlerini korumanın anahtarıdır. Bu nedenle, rezerv antibiyotiklerin kullanımlarının rutin yerel ve/veya ulusal izleme ve raporlamayı içermesi gereken yerel ve ulusal yönetim stratejileri dahilinde dikkatli bir şekilde kullanılmasını sağlamak için tüm çaba gösterilmelidir. Ülkeler, ilaç yönetmeliği de dahil olmak üzere ulusal ve yerel düzeyde rezerv antibiyotiklerin kullanımına ilişkin resmi rehberlik ve kontrol mekanizmaları geliştirmeyi düşünmelidir (5).

Kaynaklar

1. Graeme MacLaren , Denis Spelman. *Polymyxins: An overview 2022*. Available from: https://www.uptodate.com/contents/polymyxins-an-overview?search=polymixin&source=search_result&selectedTitle=1~42&usage_type=default&display_rank=1. [Accessed 12th Dec 2022]
2. Tran TB, Velkov T, Nation RL, et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of colistin and polymyxin B: are we there yet? *International journal of antimicrobial agents*. 2016;48(6):592-597. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.09.010>
3. Aslan AT, Akova M. The Role of Colistin in the Era of New β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Combinations. *Antibiotics*. 2022;11(2):277. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11020277>
4. Kaye KS, Pogue JM, Kaye D. Polymyxins (Polymyxin B and Colistin). In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 405-409
5. World Health Organization. *The WHO AWaRe (access, watch, reserve) antibiotic book*. 2022.

6. World Health Organization. *World Health Organization model list of essential medicines: 22nd list*. World Health Organization, 2021.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. 30th ed. CLSI document M100, 2020. <https://doi.org/10.21423/aabppro20208093>
8. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. *Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters*. Version 12.0 ed. 2022. Available from: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints
9. Paul M, Carrara E, Retamar P, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clinical Microbiology and Infection*. 2022;28(4):521-547. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.11.025>
10. European Center for Disease Disease Prevention Control. *Healthcare-associated infections acquired in intensive care units*. ECDC Stockholm; 2018.
11. Chen J, Liang Q, Chen X, et al. Ceftazidime/Avibactam versus Polymyxin B in the Challenge of Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infection. *Infection and Drug Resistance*. 2022;15:655. doi: 10.2147/IDR.S350976
12. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC β -Lactamase-Producing Enterobacterales, Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* Infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2022;74(12), 2089-2114. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab1013>
13. Kaye K. *Trial for the Treatment of Extensively Drug-Resistant Gram-negative Bacilli (OVERCOME)*. ClinicalTrials.gov identifier: NCT01597973 Updated on. 2021;30.
14. Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E, et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2018;18(4):391-400. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30099-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30099-9)
15. Van Duin D, Lok JJ, Earley M, et al. Colistin versus ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Clinical Infectious Diseases*. 2018;66(2):163-171. <https://doi.org/10.1093/cid/cix783>
16. Zhong H, Zhao X-Y, Zhang Z-L, et al. Evaluation of the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam in the treatment of Gram-negative bacterial infections: a systematic review and meta-analysis. *International journal of antimicrobial agents*. 2018;52(4):443-450. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.07.004>
17. Falcone M, Tiseo G, Leonildi A, et al. Cefiderocol-compared to colistin-based regimens for the treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2022;66(5):e02142-21. <https://doi.org/10.1128/aac.02142-21>
18. Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, et al. International consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins: endorsed by the American college of clinical pharmacy (ACCP), European society of clinical microbiology and infectious diseases (ESCMID), infectious diseases society of America (IDSA), international society for anti-infective pharmacology (ISAP), society of critical care medicine (SCCM), and society of infectious diseases pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;39(1):10-39. <https://doi.org/10.1002/phar.2209>

19. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's clinical practice guidelines for healthcare-associated ventriculitis and meningitis. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;64(6):e34-e65. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw861>
20. Dalfino L, Puntillo F, Ondok MJM, et al. Colistin-associated acute kidney injury in severely ill patients: a step toward a better renal care? A prospective cohort study. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;61(12):1771-1777. <https://doi.org/10.1093/cid/civ717>
21. Horton JM. Urinary Tract Agents: Nitrofurantoin, Fosfomycin, and Methenamine. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 463-464.
22. Barber GR. Unique Antibacterial Agents. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 454-455.
23. Tsegka KG, Voulgaris GL, Kyriakidou M, et al. Intravenous fosfomycin for the treatment of patients with bone and joint infections: a review. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2022;20(1):33-43. <https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1932463>
24. Wald-Dickler N, Lee TC, Tangpraphaphorn S, et al. Fosfomycin vs Ertapenem for Outpatient Treatment of Complicated Urinary Tract Infections: A Multicenter, Retrospective Cohort Study. *Open forum infectious diseases*; Oxford University Press US. 2022;9(1): ofab620. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab620>
25. Pranita D, Tamma SLA, Robert , et al. Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. *aeruginosa*) *Clinical Infectious Diseases*. 2022;75(2):187-212. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac268>
26. Sirijatuphat R TV. Preliminary study of colistin versus colistin plus fosfomycin for treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(9):5598-5601. <https://doi.org/10.1128/AAC.02435-13>
27. Sojo-Dorado J, López-Hernández I, Rosso-Fernandez C, et al. Effectiveness of fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant *Escherichia coli* bacteremic urinary tract infections: a randomized clinical trial. *JAMA network open*. 2022;5(1):e2137277-e. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.37277
28. Saravolatz LD, Pawlak J. In vitro activity of fosfomycin alone and in combination against *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility or resistance to methicillin, vancomycin, daptomycin or linezolid. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2022;78.(1): 238-241. DOI: 10.1093/jac/dkac380
29. Gupta K. *Acute simple cystitis in females*. Available from: https://www.uptodate.com/contents/acute-simple-cystitis-in-females?search=Acute%20simple%20cystitis%20in%20females&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. [Accessed 29th Dec 2022].