



Colistine - een doorstart van een oud middel

Erik van Kan,
ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog
(hjm.vankan@gelre.nl)

Historie

Colistine is al sinds 1959 als antibioticum in de handel verkrijgbaar, in eerste instantie geïsoleerd uit cultures van *Bacillus polymyxa* (var. *colistinus*). Het middel hoort tot de familie van polymyxines, waarvan alleen polymyxine B en colistine (een mengsel van polymyxine E1 en E2) therapeutisch bruikbaar zijn gebleken. Uit de structuur van colistine (zie figuur 1) blijkt dat het gaat om een polypeptide. De werking berust met name op de kationische (zeepachtige) eigenschappen die kunnen zorgen voor de destabilisering van de celmembranen van bacteriën.

Al snel na het beschikbaar komen van colistine was duidelijk dat het kan worden toegepast voor de behandeling met infecties met Gram-negatieve bacteriën. In de 70'er jaren bleek echter bij intraveneuze toepassing, dat veel patiënten een acute nierfunctiestoornis ontwikkelden. Omdat er toen meerdere alternatieve antibiotica beschikbaar kwamen met een vergelijkbaar gevoeligheidsspectrum, raakte colistine vanwege nefro- en neurotoxiciteit in onbruik en werd het sindsdien alleen nog lokaal toegepast. Met name voor infecties bij patiënten met cystisch fibrose (mucoviscidose of taai slijm ziekte) wordt colistine in inhalatievloeistof tot op de dag van vandaag vaak ingezet en is het een bestanddeel van preparaten voor selectieve darm decontaminatie (SDD) op de intensive care.

BRMO infecties

Anno 2012 is er wereldwijd een grote vraag naar antibiotica voor de behandeling van zogenaamde Bijzonder Resistente Micro-organismen (BRMO). Deze term betekent dat er bacteriën zijn die niet meer gevoelig blijken te zijn voor de meeste antibiotica. Het gaat het om met name Gram-negatieve bacteriën (m.n. uit de familie van *E-coli*, *Klebsiella* en *Pseudomonas*) die in de afgelopen decennia al ongevoelig waren geworden voor alle penicillines, maar nu ook resistent zijn voor alle cefalosporines. Ze zijn in staat om al deze middelen af te breken door de aanmaak van zogenaamde 'extended spectrum beta-lactamasen' (ESBL). Als oorzaken voor deze resistentie worden vooral het intensievere reisgedrag van de wereldbevolking en het overmatig gebruik van antibiotica (o.a. veterinaire) genoemd. Voor de behandeling van ernstige infecties met ESBL

vormende bacteriën is de gevoeligheid voor de groep van carbapenems (bijv. imipenem, meropenem) vaak nog goed, maar resistentie voor ook deze antibiotica (door carbapenemase vorming) lijkt sterk toe te nemen. Voor Gram-negatieve bacteriën zijn er daarna nauwelijks nog keuze mogelijkheden over. Meerdere voorbeelden van dergelijke situaties hebben zich ook in Nederland al voorgedaan (o.a. regio Rotterdam). Bij gebrek aan nieuwe antibiotica is er nu hernieuwde belangstelling voor intraveneuze behandeling met colistine. Niet alleen vanwege de grote resistentieproblematiek maar ook door het beschikbaar komen van nieuwe wetenschappelijke gegevens is hiervoor voldoende reden. Echter, een hiervoor formeel geregistreerd product is in Europa nog niet beschikbaar.

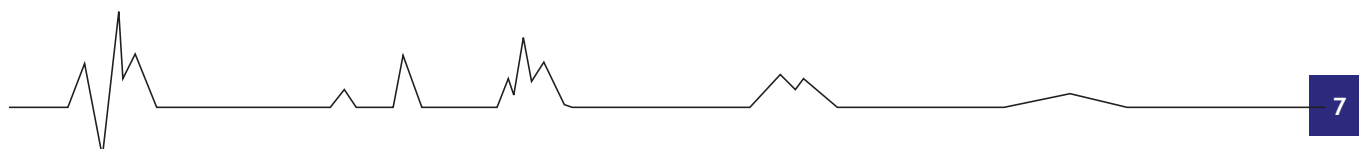
Nieuwe ontwikkelingen

Resistentie voor colistine lijkt tot nu toe mee te vallen ondanks de jarenlange lokale toepassing bij met name cystisch fibrose patiënten. De verwachting is echter wel dat dit zal veranderen bij gebruik van colistine op grote schaal. De belangrijkste ontwikkeling rond colistine is dat veel meer bekend geworden is over de farmacodynamiek en farmacokinetiek. In vitro en in proefdier modellen is gebleken dat de vrije concentratie van colistine de bactericide werking het best voorspelt, indien deze wordt gerelateerd aan de in vitro 'minimaal inhiberende concentratie' (MIC).

Tevens blijkt colistine (als mesilaat) veel hoger gedoseerd te moeten worden dan eerder gedacht, om voldoende effectief te kunnen zijn bij BRMO infecties. De reden hiervoor is dat eerst hydrolyse naar colistine moet plaatsvinden, terwijl het colistinemesilaat ondertussen relatief snel via de urine wordt uitgescheiden. Een onderhoudsdosering van 3dd 3 ME wordt momenteel geadviseerd bij normale nierfunctie, waarbij het eerder genoemde risico op nefro- en neurotoxiciteit tot nu toe lijkt mee te vallen. Deze nieuwe inzichten maken een meer rationele behandeling mogelijk met intraveneus colistine als onderdeel van een levensreddende behandeling bij ernstige BRMO infecties.

Bepalingsmethode

Om de effectiviteit van colistine zo goed mogelijk te kunnen volgen en om mogelijk in de toekomst het risico op toxiciteit te kunnen inschatten is op het Klinisch Farmaceutisch & Toxicologisch laboratorium van Gelre ziekenhuizen een LC/MSn methode voor de kwantificering van vrij colistine en



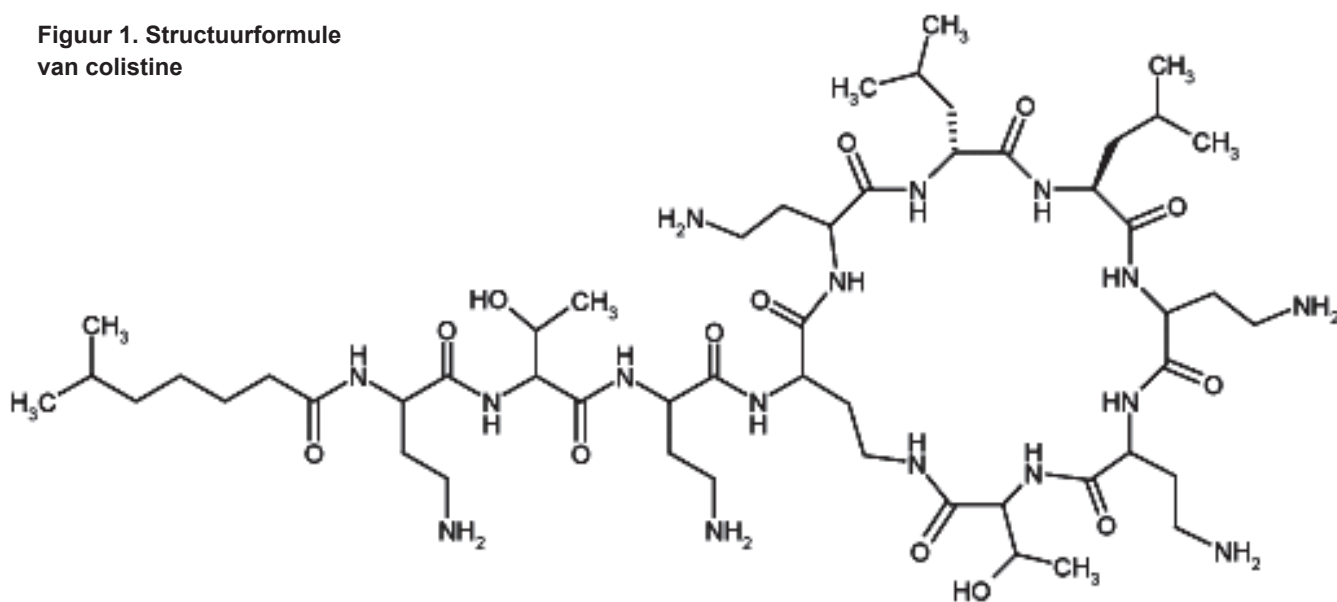
colistinemesilaat in serum ontwikkeld en gevalideerd. Er is uitgegaan van de methode die al jarenlang in gebruik was voor de farmaceutische analyse van SDD preparaten. De methode is beschikbaar voor TDM van colistine bij BRMO infecties en wordt daarnaast ingezet voor wetenschappelijk onderzoek dat onlangs is opgestart. De ziekenhuisapothek van Gelre ziekenhuizen heeft een onderzoekslijn gestart die zich richt op het verbeteren van de effectiviteit en veiligheid van antimicrobiële middelen door individuele dosering op basis van farmacodynamische en farmacokinetische eigenschappen.

Momenteel wordt voor intraveneuze behandeling met

colistine een landelijke observationele studie opgezet, die wordt gecoördineerd vanuit de ziekenhuisapothek van Gelre ziekenhuizen. Het doel van deze studie is om de individuele behandeling van patiënten met een BRMO infectie te begeleiden door TDM van vrij colistine in serum. De gegevens die met deze studie worden verzameld kunnen hopelijk aantonen dat effectief en veilig gebruik van intraveneus colistine mogelijk is, mits er sprake is van een geoptimaliseerde dosering.

Literatuur referenties die gebruikt zijn voor het schrijven van dit artikel zijn beschikbaar via de auteur

Figuur 1. Structuurformule van colistine



Figuur 2. E-test

Met behulp van een E-test kan in de praktijk op relatief eenvoudige wijze een MIC voor colistine worden bepaald, door naast een teststrip met een concentratie-gradiënt het punt te bepalen vanaf waar bacteriegroei wordt geremd. (zie figuur

