

# Colistine

Laatste update: 24 februari 2021

## Synoniemen

Colistin®, Tadim®, Kolject®, generiek

|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Indicatiegebied:  | Systemische infecties veroorzaakt door multiresistente Gram-negatieve bacteriën zoals <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> waarvoor gekozen wordt voor intraveneuze behandeling.<br>Voor inhalatietherapie of SDD is TDM niet zinvol vanwege de geringe absorptie van colistine.                |                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Monstermateriaal: | EDTA plasma (tenminste 1 ml, waarvan 800 µl nodig is voor bepaling van de eiwitbinding). Bloedmonsters direct na afname afdraaien.                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Afnametijdstip:   | Dalspiegel tenminste 48 uur na de start van de behandeling of aanpassing van de dosering (steady state).<br>Topspiegel (uitsluitend nodig bij patiënten met <i>cystische fibrose</i> ) op t=2 uur na een gift toegediend over 30-60 minuten).<br>Bij nierfunctie vervangende therapie: dalspiegel, bij intermitterende hemodialyse vóór aanvang dialyse. |                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Bewaarcondities:  | Diepvries: -18 °C. Bewaring in de koelkast tot 4 uur na afname heeft een verwaarloosbare invloed op de concentratie (zie <u>Spiegelafname</u> ).                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Interpretatie:    | Volwassenen en kinderen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | fAUC <sub>24</sub> /MIC 25-35 uur of een dalspiegel ≥ 2 mg/l bij een MIC ≤ 0,5 mg/l.                                                                                                                                                                          |
|                   | Cystische fibrose                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | fAUC <sub>24</sub> /MIC 25-35 uur berekend met behulp van de lineair-logaritmische trapezoidregel (lineair van 0-2 uur en exponentieel vanaf 2 uur tot het einde van het doseringsinterval; een gevalideerde Excel rekenhulp is op te vragen bij de auteurs). |
| Evidence level    | 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                               |

De MIC van colistine wordt op het microbiologisch laboratorium vastgesteld met behulp van een microdilutiemethode. Vanwege de fysische eigenschappen van colistine is deze bepaling onnauwkeurig. De MIC (werk)waarde waarmee de interpretatie van de uitslag plaatsvindt moet daarom in nauw overleg met een arts-microbioloog plaatsvinden. EUCAST breekpunten zijn voor de Nederlandse situatie niet representatief. Bij onbekende MIC of indien deze niet bepaald kan worden, wordt uitgegaan van een MIC ≤ 0,5 mg/l (S: gevoelig).

## Inleiding

Colistine is een polymyxine antibioticum, dat behalve als bestanddeel van preparaten voor selectieve darm decontaminatie (SDD), ook intraveneus en ter inhalatie wordt toegepast bij infecties met multiresistente Gram-negatieve bacteriën. Aangenomen wordt dat colistine bactericide werkt door competitie met kationen (calcium, magnesium) waardoor de celmembraan van bacteriën wordt gedestabiliseerd [1].

In Nederland zijn berichten over resistentieontwikkeling tegen colistine beperkt gebleven tot enkele lokale uitbraken [2]. Hierdoor is colistine als reserveantibioticum toepasbaar, indien geen andere werkzame keuzemogelijkheid meer voorhanden is. In de praktijk is de behandeling met intraveneus colistine daardoor beperkt tot ernstige infecties met carbapenem resistente Gram-negatieve verwekkers.

Colistine is voor intraveneus gebruik in Nederland generiek en onder diverse merknamen beschikbaar (zie Synoniemen) in de vorm van colistimethaatnatrium, dat als prodrug wordt toegediend (zie [Achtergrondinformatie](#)).

Ervaring met TDM van colistine, in lijn met deze richtlijn en in acht deelnemende centra, is opgedaan tijdens het door ZonMw gesubsidieerde [COLIGO project](#), dat gericht was op individuele optimalisatie van intraveneuze behandeling met colistine. Uit de resultaten van dit project volgt dat TDM van colistine een voorwaarde is om een zo effectief en veilig mogelijke therapie met intraveneus colistine te kunnen bieden aan patiënten. De in de COLIGO studie gehanteerde sturing van de behandeling op basis van fAUC/MIC leidde bij patiënten met cystic fibrose en bij intensive care patiënten tot een opvallend lage incidentie nierfunctiestoornis (resp. 4% en 10%) gecombineerd met een hoge mate van effectiviteit (98% resp. 48%).

## Doseringsrichtlijnen

### Volwassenen

Een *oplaaddosis* van 9 miljoen IE (MIE) in de vorm van colistimethaatnatrium (over 2 uur toe te dienen) is nodig bij het starten van de behandeling om zo spoedig mogelijk een voldoende werkzame concentratie colistine te bereiken.

De aanvankelijke *onderhoudsdosering* (bij normale nierfunctie) is 3 dd 3 MIE colistimethaatnatrium (toediening in 1 uur). Door hydrolyse van de prodrug ontstaat in de eerste dagen een steady state waarbij een nagenoeg constante concentratie van het werkzame colistine wordt bereikt [3].

Vervolgens is TDM zinvol om de effectiviteit van de behandeling te borgen en om toxiciteit zoveel mogelijk te voorkomen.

Vooralsnog wordt een maximale dosering van 12 MIE/dag aangehouden om een balans te handhaven tussen effectiviteit en toxiciteit.

### *Nierfunctiestoornis*

Bij een gestoorde nierfunctie kunnen de volgende richtlijnen worden aangehouden voor het kiezen van een aanvankelijke onderhoudsdosering of voor aanpassing van de dosering indien TDM niet haalbaar is:

| eGFR           | dosering                         |
|----------------|----------------------------------|
| 30 – 50 ml/min | 3 dd 2 MIE colistimethaatnatrium |
| 10 – 30 ml/min | 2 dd 2 MIE colistimethaatnatrium |

< 10 ml/min 2 dd 1 MIE colistimethaatnatrium

Tijdens CVVH(D) 2 dd 2 MIE colistimethaatnatrium (vanwege extracorporale klaring)  
Intermitterende hemodialyse als bij < 10 ml/min, op dialysedagen dosis na dialyse toedienen

Belangrijk is te beseffen dat nierfunctiestoornis als gevolg van behandeling met intraveneus colistine kan ontstaan, waardoor continue monitoring van de balans tussen effectiviteit en veiligheid nodig is. TDM kan hierin een belangrijke rol spelen.

#### Cystische fibrose

Aanvankelijke dosering: 3 dd 3 MIE colistimethaatnatrium. Bij kinderen < 40 kg: 3 dd 25.000-50.000 IE/kg [4].

Patiënten met cystische fibrose (CF) hebben een verhoogde klaring van colistimethaat, waardoor er minder werkzaam colistine wordt gevormd. Desondanks is het bij deze patiëntengroep momenteel niet gebruikelijk om hoger te doseren dan 6 MIE per dag en wordt er door longartsen vaak niet gekozen voor het geven van een oplaaddosis, vanwege de angst voor het ontstaan van nierfunctiestoornis.

TDM is met name zinvol om de blootstelling aan colistine te objectiveren bij klinisch falen van de therapie of om bij een verdenking van toxiciteit de consequenties van verlaging van de dosering te kunnen beoordelen.

#### Kinderen (< 40 kg lichaamsgewicht, zonder cystische fibrose)

De ervaring met intraveneus colistine is beperkt. Vanaf een lichaamsgewicht van 40 kg kunnen de doseringsrichtlijnen voor volwassenen worden gevolgd.

Op basis van beschikbare literatuur kunnen de volgende doseringsrichtlijnen worden gebruikt voor kinderen tot 40 kg lichaamsgewicht [5,6] :

#### *Leeftijd < 3 maanden*

| eGFR           | dosering                                |
|----------------|-----------------------------------------|
| > 50 ml/min    | 3 dd 25.000 IE/kg colistimethaatnatrium |
| 30 – 50 ml/min | 3 dd 16.000 IE/kg colistimethaatnatrium |
| 10 – 30 ml/min | 2 dd 16.000 IE/kg colistimethaatnatrium |
| < 10 ml/min    | 2 dd 8.000 IE/kg colistimethaatnatrium  |

#### *Leeftijd vanaf 3 maanden*

Zie [Kinderformulier](#) [4]

Vervolgens is TDM zinvol om de effectiviteit van de behandeling te beoordelen en om toxiciteit zoveel mogelijk te voorkomen.

Er wordt door kinderartsen bij jonge kinderen vaak niet gekozen voor het geven van een oplaaddosis, vanwege de beperkte ervaring bij kinderen en de angst voor het ontstaan van nierfunctiestoornis.

#### **Referentiewaarden**

Zie Interpretatie resultaten

### **Spiegelafname**

Minimaal 1 ml EDTA plasma (ca. 2 ml bloed) is nodig voor de bepaling van een dalconcentratie, inclusief de vrije (ongebonden) fractie van colistine.

Voor intensive care patiënten wordt aanbevolen om TDM 2x per week uit te voeren, bij minder kritisch zieke patiënten is 1x per week voldoende.

Bij cystische fibrose patiënten is daarnaast afname van een topspiegel (2 uur na start toediening) nodig om de AUC te kunnen berekenen.

De eerste afname moet minimaal 48 uur na de start van de behandeling plaatsvinden om te kunnen uitgaan van (voldoende) steady state.

Bloedmonster(s) moeten na afdraaien van het EDTA plasma worden ingevroren bij tenminste -18 °C (binnen 4 uur na afname).

Het is belangrijk dat de plasmamonster(s) ingevroren arriveren op het uitbestedingslaboratorium.

Gebruik van droogijs of spoedtransport kan nodig zijn om dit te waarborgen.

Voornamelijk voor de topspiegel, maar in minder mate ook voor de dalspiegel geldt, dat na bloedafname ontleding optreedt van colistimethaat in colistine onder invloed van de temperatuur.

Bij onzorgvuldige bewaring of vertraging van transport kan dit leiden tot gemeten colistine waarden die niet representatief zijn (te hoog) voor het moment van monsternamen.

### **Interpretatie resultaten**

Van de geïsoleerde multiresistente (vermeende) verwekker wordt bij aanvang van de behandeling met intraveneus colistine de MIC door middel van microdilutie (volgens EUCAST) bepaald door het microbiologisch laboratorium. Deze waarde moet tijdig beschikbaar zijn voor het bepalen van de optimale dosering, waarbij gestreefd wordt naar een  $fAUC_{24}/MIC=25-35$  uur ( $f$  = ongebonden fractie colistine). Indien de ongebonden fractie niet bepaald kan worden wordt uitgegaan van een populatiegemiddelde van 50%. Bij onbekende MIC of indien deze niet bepaald kan worden, wordt uitgegaan van een  $MIC \leq 0,5$  mg/l (S: gevoelig). Een doseringsadvies op maat wordt via de ziekenhuisapotheek van de aanvragende instelling verstrekt.

### **Toxiciteit**

Tijdens behandeling met intraveneus colistine moet vooral rekening worden gehouden met het optreden van nefrotoxiciteit. In de literatuur worden incidenties gerapporteerd die oplopen tot 50% van de behandelde populatie, mede afhankelijk van de gebruikte uitkomstmaat [7]. Nierschade is geassocieerd met een reeks, gedeeltelijk nog onbekende, risicofactoren waarvan de cumulatieve blootstelling aan colistine, leeftijd, bestaande nierfunctiestoornis en gelijktijdig gebruik van nefrotoxische comedicaatie het belangrijkste lijken [8–12]. Waarschijnlijk treedt niertubulusnecrose op als gevolg van intensief membraantransport van colistimethaat in de nier, maar veel hierover is nog onduidelijk.

In veel gevallen is de door colistine veroorzaakte nierfunctiestoornis reversibel en treedt volledig herstel op binnen enkele weken na staken van de behandeling.

Tevens wordt neurotoxiciteit gemeld (perifere en/of orofaciale paresthesie, visusstoornis, duizeligheid, verwardheid, ataxie, convulsies) vooral na (te) snelle toediening van colistimethaat. Bij intensive care patiënten wordt neurotoxiciteit minder waargenomen, maar onbekend is of dit komt

doordat het minder opvalt vanwege de klinische toestand waarin deze patiënten verkeren [12]. Andere aan colistine toegeschreven toxiciteitsverschijnselen zijn relatief zeldzaam.

### Achtergrondinformatie

Colistine is een complex mengsel van polymyxine E derivaten waarvan polymyxine E1 en E2 de belangrijkste zijn. Van overige polymyxine E derivaten is niet geheel duidelijk of ze antimicrobieel effect hebben. In de vigerende versie van de Europese Farmacopee worden slechts in beperkte mate eisen gesteld aan de samenstelling van colistimethaat (methaansulfonaat zout en prodrug van colistine, ook wel CMS genoemd). Hierdoor kunnen verschillende handelspreparaten in de praktijk van samenstelling verschillen [Farmacopee, scientific report]. In Europa vindt productie van intraveneus colistine tot dusver plaats vanuit één grondstofbron. Voor Colistin® geldt bovendien dat het voor inhalatie geregistreerde product ook (off-label) intraveneus toepasbaar is.

Voor behandeling van infecties met multiresistente Gram-negatieve bacteriën wordt in Europa uitsluitend colistine toegepast, terwijl daarbuiten ook polymyxine B wordt gebruikt.

Dosering van colistine wordt bij voorkeur uitgedrukt in internationale eenheden (IE) of in milligrammen colistine base (*colistin base activity* of CBA) om verwarring tussen colistine en colistimethaat te voorkomen [13].

Na inhalatie van colistimethaat vindt absorptie in de long in zeer geringe mate plaats, waardoor hiermee bij TDM van colistine geen rekening gehouden hoeft te worden.

Na intraveneuze toediening wordt colistimethaat relatief langzaam en bij normale nierfunctie ongeveer voor een derde van de dosis gemetaboliseerd tot het werkzame colistine [14]. In steady state ontstaat een nagenoeg constante colistine concentratie [3]. Dit geldt niet voor patiënten met cystische fibrose, die een snellere eliminatiesnelheid laten zien [15]. Met name de nierfunctie is bepalend voor de verblijftijd van colistimethaat in de circulatie en daarmee voor de uiteindelijke plasmaconcentratie colistine die wordt gemeten. Dit betekent voor de dosering bij patiënten met nierfunctie vervangende therapie (CVVH(D)(F) of hemodialyse) dat rekening moet worden gehouden met de hoeveelheid colistimethaat die als gevolg hiervan wordt verwijderd.

Uit studies naar de farmacodynamiek van colistine blijkt dat de fAUC/MIC bepalend is voor de antimicrobiele effectiviteit bij verschillende relevante pathogenen [16,17].

TDM van colistine wordt uitgevoerd door meting van de concentratie van polymyxine E derivaten die tezamen meer dan 90% van het werkzame colistine uitmaken. Behalve de totale colistine concentratie wordt ook de ongebonden plasmaconcentratie in het dalmonster bepaald met behulp ultracentrifugatie. Het in Nederland uitgevoerde [COLIGO project](#) heeft laten zien dat de eiwitbinding van colistine een aanzienlijk interindividuele variabiliteit vertoont (17-92%) die klinische consequenties kan hebben.

De ongebonden fractie van colistine moet zo laat mogelijk in het doseringsinterval (dalconcentratie) worden bepaald om te voorkomen dat een gedeelte van het nog in het plasma aanwezige colistimethaat na bloedafname hydrolyseert tot colistine, waardoor onjuist te hoge concentraties worden gemeten. Dit is tevens de reden voor de bewaring en transport van plasmamonsters bij hooguit -18 °C.

Voor de interpretatie van TDM-uitslagen is het van belang om de gevoeligheid (MIC) van de geïsoleerde bacteriële verwekker te kennen. De betrouwbare microbiologische bepaling van de MIC is echter nog niet beschikbaar. Al voorlopige richtlijn wordt een microdilutie methode aanbevolen

waarbij in Europa voor verschillende verwekkers een klinisch breekpunt van 2 mg/l wordt aangehouden [18]. In de praktijk is het raadzaam om een arts-microbioloog te betrekken bij het vaststellen van de aan te houden MIC-waarde voor het berekenen van de  $fAUC_{24}/MIC$ . Veelal biedt de eerste 48 uur van de behandeling met intraveneus colistine voldoende tijd om een MIC te bepalen.

De streefwaarde van  $fAUC_{24}/MIC$  25-35 uur is gebaseerd op een ingeschatte balans tussen effectiviteit en veiligheid tijdens behandeling met intraveneus colistine en wordt inmiddels door voldoende wetenschappelijk ondersteund [16–18].

### Interacties

Geneesmiddelen die nefro- of neurotoxisch zijn kunnen leiden tot een verhoogde kans op nierschade of neurotoxiciteit.

Het effect van niet-depolariserende spierrelaxantia kan worden verlengd bij gelijktijdig gebruik. Er zijn geen gegevens bekend over mogelijke metabole interacties met andere geneesmiddelen.

### PK parameters

Absorptie na inhalatie of vanuit SDD-preparaten kan worden verwaarloosd. Zowel colistimethaat als colistine vertonen een lineaire farmacokinetiek. Na intraveneuze toediening vindt verdeling plaats over een relatief laag verdelingsvolume dat overeenkomt met het extracellulaire vocht (0,2-0,3 l/kg). Bij gestoorde nierfunctie moet rekening worden gehouden met een verlengde verblijftijd van colistimethaat en daardoor schijnbaar tragere eliminatiesnelheid van colistine. Bij patiënten met een normale nierfunctie wordt een halfwaardetijd van 3 uur voor colistine gerapporteerd [19].

### Populatiemodellen

Enkele publicaties zijn verschenen waarin farmacokinetische populatiemodellen worden beschreven voor colistine [3,15,20–22]. Deze modellen zijn in de praktijk onvoldoende bruikbaar om de plasmaconcentratie van colistine in de individuele patiënt te voorspellen en te anticiperen op veranderingen van met name de nierfunctie. Tevens lijken de modellen onderling te verschillen doordat voor het meten van concentraties wezenlijk andere bepalingsmethoden zijn toegepast.

### Literatuur

- [1] M. Koike, K. Iida, T. Matsuo, Electron microscopic studies on mode of action of polymyxin., J. Bacteriol. 97 (1969) 448–52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4303542> (accessed January 27, 2019).
- [2] V. Weterings, K. Zhou, J.W. Rossen, D. van Stenis, E. Thewessen, J. Kluytmans, J. Veenemans, An outbreak of colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in the Netherlands (July to December 2013), with inter-institutional spread, Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 34 (2015) 1647–1655.
- [3] D. Plachouras, M. Karvanen, L.E. Friberg, E. Papadomichelakis, A. Antoniadou, I. Tsangaris, I. Karaikos, G. Poulakou, F. Kontopidou, A. Armaganidis, O. Cars, H. Giamarellou, Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by gram-negative bacteria, Antimicrob Agents Chemother. 53 (2009) 3430–3436.
- [4] NKFK, Colistine, Kinderformularium. [www.kinderformularium.nl](http://www.kinderformularium.nl) (accessed February 24, 2021).
- [5] C. Antachopoulos, M. Karvanen, E. Iosifidis, B. Jansson, D. Plachouras, O. Cars, E. Roilides, Serum and cerebrospinal fluid levels of colistin in pediatric patients, Antimicrob Agents Chemother. 54 (2010) 3985–3987.

- [6] M. Jajoo, V. Kumar, M. Jain, S. Kumari, V. Manchanda, Intravenous colistin administration in neonates, *Pediatr.Infect.Dis.J.* 30 (2011) 218–221.
- [7] A.F. Oliota, S.T. Penteado, F.S. Tonin, F. Fernandez-Llimos, A.C. Sanches, Nephrotoxicity prevalence in patients treated with polymyxins: a systematic review with meta-analysis of observational studies, *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* (2018).
- [8] P. Rattanaumpawan, P. Ungprasert, V. Thamlikitkul, Risk factors for colistin-associated nephrotoxicity, *J.Infect.* 62 (2011) 187–190..
- [9] T.P. Gauthier, W.R. Wolowich, A. Reddy, E. Cano, L. Abbo, L.B. Smith, Incidence and predictors of nephrotoxicity associated with intravenous colistin in overweight and obese patients, *Antimicrob.Agents Chemother.* 56 (2012) 2392–2396.
- [10] J.M. Pogue, J. Lee, D. Marchaim, V. Yee, J.J. Zhao, T. Chopra, P. Lephart, K.S. Kaye, Incidence of and Risk Factors for Colistin-Associated Nephrotoxicity in a Large Academic Health System, *Clin Infect.Dis.* (2011).
- [11] J.D. Hartzell, R. Neff, J. Ake, R. Howard, S. Olson, K. Paolino, M. Vishnepolsky, A. Weintrob, G. Wortmann, Nephrotoxicity associated with intravenous colistin (colistimethate sodium) treatment at a tertiary care medical center, *Clin Infect.Dis.* 48 (2009) 1724–1728.
- [12] H. Spapen, R. Jacobs, G. Van V, J. Troubleyn, P.M. Honore, Renal and neurological side effects of colistin in critically ill patients, *Ann.Intensive Care.* 1 (2011) 14.
- [13] R.L. Nation, J. Li, O. Cars, W. Couet, M.N. Dudley, K.S. Kaye, J.W. Mouton, D.L. Paterson, V.H. Tam, U. Theuretzbacher, B.T. Tsuji, J.D. Turnidge, Consistent global approach on reporting of colistin doses to promote safe and effective use., *Clin. Infect. Dis.* 58 (2014) 139–41.
- [14] W. Couet, N. Grégoire, S. Marchand, O. Mimoz, Colistin pharmacokinetics: The fog is lifting, *Clin. Microbiol. Infect.* 18 (2012) 30–39.
- [15] J. Li, K. Coulthard, R. Milne, R.L. Nation, S. Conway, D. Peckham, C. Etherington, J. Turnidge, Steady-state pharmacokinetics of intravenous colistin methanesulphonate in patients with cystic fibrosis, *J Antimicrob.Chemother.* 52 (2003) 987–992.
- [16] R. V Dudhani, J.D. Turnidge, R.L. Nation, J. Li, fAUC/MIC is the most predictive pharmacokinetic/pharmacodynamic index of colistin against *Acinetobacter baumannii* in murine thigh and lung infection models, *J.Antimicrob.Chemother.* 65 (2010) 1984–1990.
- [17] R. V Dudhani, J.D. Turnidge, K. Coulthard, R.W. Milne, C.R. Rayner, J. Li, R.L. Nation, Elucidation of the pharmacokinetic/pharmacodynamic determinant of colistin activity against *Pseudomonas aeruginosa* in murine thigh and lung infection models, *Antimicrob.Agents Chemother.* 54 (2010) 1117–1124..
- [18] B.T. Tsuji, J.M. Pogue, A.P. Zavascki, M. Paul, G.L. Daikos, A. Forrest, D.R. Giacobbe, C. Viscoli, H. Giamarellou, I. Karaikos, D. Kaye, J.W. Mouton, V.H. Tam, V. Thamlikitkul, R.G. Wunderink, J. Li, R.L. Nation, K.S. Kaye, International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins, *Pharmacotherapy.* 39 (2019) 10–39.
- [19] Teva Nederland BV, Kolject, Summary of Product Characteristics, RVG 111207,.
- [20] S.M. Garonzik, J. Li, V. Thamlikitkul, D.L. Paterson, S. Shoham, J. Jacob, F.P. Silveira, A. Forrest, R.L. Nation, Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients, *Antimicrob.Agents Chemother.* 55 (2011) 3284–3294.
- [21] M.H. Ooi, S.J. Ngu, Y.K. Chor, J. Li, C.B. Landersdorfer, R.L. Nation, Population pharmacokinetics of intravenous colistin in pediatric patients: Implications for selection of dosage regimens, *Clin. Infect. Dis.* (2019).
- [22] A.F. Mohamed, O. Cars, L.E. Friberg, A pharmacokinetic/pharmacodynamic model developed for the effect of colistin on *Pseudomonas aeruginosa* in vitro with evaluation of population pharmacokinetic variability on simulated bacterial killing, *J. Antimicrob. Chemother.* 69 (2014) 1350–1361.