



Optimisation de l'utilisation de la colimycine

Rémy Gauzit
Unité de réanimation St Charles
Hôtel Dieu - Paris V



Déclaration des liens d'intérêts 2010 – 2012

- **Intervenant au titre d'orateur**
Janssen-Cilag, MSD, Sanofi-Aventis, Bayer
- **Participation à des groupes de travail**
Janssen-Cilag, MSD, Sanofi-Aventis
- **Invitation congrès/journées scientifiques**
Janssen-Cilag, MSD, Sanofi-Aventis, Astellas,
Pfizer

Colistin: The Revival of Polymyxins for the Management of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections

Matthew E. Falagas^{1,2,3} and Sofia K. Kasiakou¹

Colistine = polymixine E

- **Sulfate de colistine : oral, topique**

Colistimethate sodique : parentérale, inhalation

80 mg = 1 MU = 33,3 mg de colistine

1 mg de colistiméthate sodique = 12 500 UI

- **Mise sur le marché > 50 ans → pas de « régulation »**
 - pas de posologie standardisée (anciennes données Pk par dosages microbiologiques)
 - pas d'études comparatives d'efficacité
 - pas d'analyse des échecs...
- **Données Pk récentes → modifications des modalités optimales d'utilisation**

Mécanisme d'action

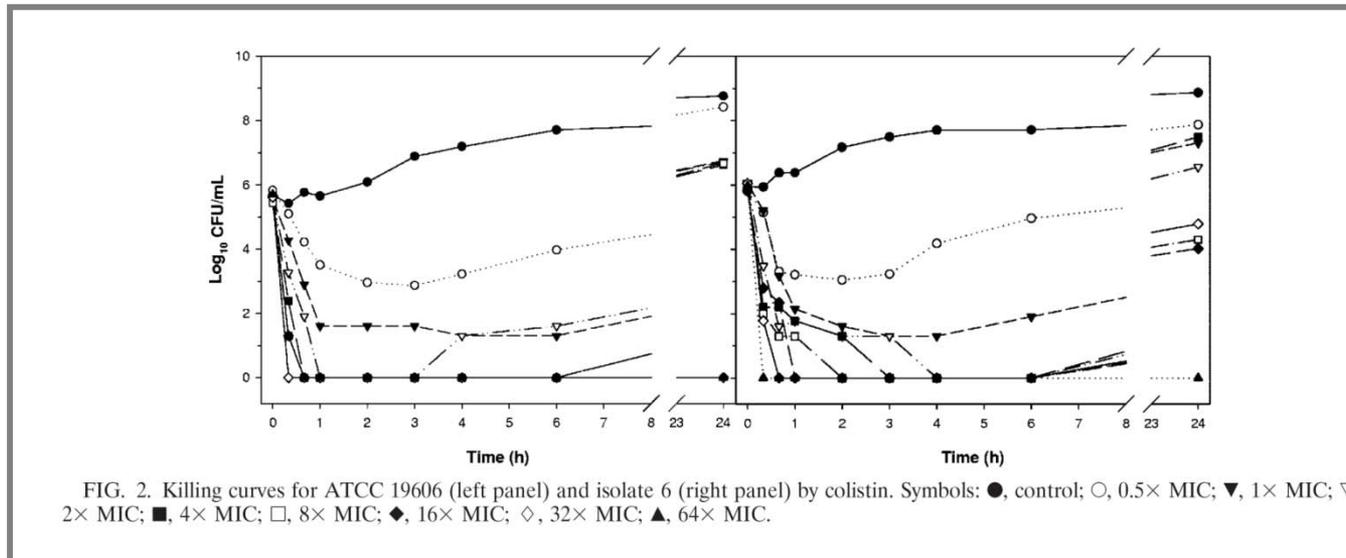
- **Activité anti-toxinique** : liaison et neutralisation du LPS
Non prouvée en clinique
- **Cible: membrane cellulaire**
 - Interaction électrostatique initiale entre la colistine (polypeptide cationique) et le LPS (anionique)
 - Aboutit à une fuite du contenu intracellulaire
 - Déstabilisation du LPS
 - Augmentation de perméabilité de la membrane
- **Possibilité de synergie avec ATB apparaissant résistants sur l'antibiogramme → tester les associations avec la colistine**

Colistine : activité microbiologique

- **Bactéricidie très rapide, conc. dépendante**

Colistine : activité microbiologique

- Bactéricidie initiale très rapide après 5 min d'exposition



- Puis, une repousse survient...

Colistine : activité microbiologique

... puis, une repousse survient :

- les bactéries survivantes ont une CMI ↗
- cette ↗ de CMI est stable dans le temps

Poudyal JAC 2008

- Mécanisme ?

Phénomène non détectable par les tests standards

- Deux conséquences

- **mesure de la sensibilité : CMI ou E-test**
- pas de monothérapie...si possible

Colistine : activité microbiologique

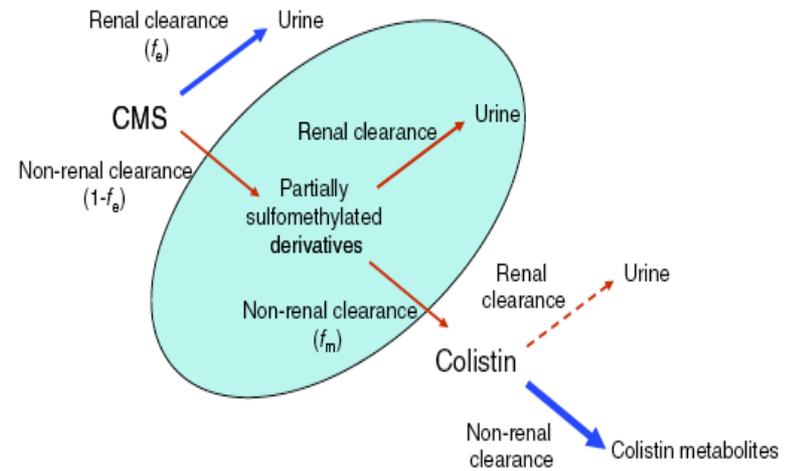
- Bactéricidie très rapide, conc. dépendante
- Pk/PD : C_{max}/CMI
ou plutôt AUC/CMI (> 50 à 65)
- EPA (?) :
 - peu marqué voire inexistant sur *K. pneumoniae*
 - prolongé (*in vivo* +++) sur *P. aeruginosa*
Acinetobacter spp
- Effet inoculum : net pour *P. aeruginosa*
- Taux de mutation élevé 10⁻⁶- 10⁻⁷

Li JAC 2001, Gunderson AAC 2003
Dudhani AAC 2010, Bergen JAC 2008
Bulitta AAC 2010

Pharmacocinétique...difficile

- **Dosages microbiologiques non fiables**
 - pb de diffusion
 - dégradation en milieu aqueux du CMS
- **Seules données fiables : HPLC/spectrographie de masse**
- **Pas de dosage microbiologique pour le suivi thérapeutique**

- **CMS hydrolysé en ± 32 dérivés dont la colistine base activée**
- **64 % CMS retrouvés inchangés dans les urines**
- **Clearance CMS : 103 ml/min**
Clearance : colistine 35 ml/min
(réabsorption tubulaire)



Couet W CMI 2012; 18 : 30

Pharmacocinétique



Paramètres Pk à l'état d'équilibre de la colistine

	Patients de réanimation		Mucoviscidose
	3 MUI/8h	9 MUI x 1	2 MUI/8 h
C_{max} (mg/l)	3,5 ± 1	6 ± 2	1 à 3
ASC₂₄ (mg.h/l)	11 ± 2	22 ± 4	5 à 18
T_{1/2} (h)	10 à 20		2 à 6

*Couet W CMI 2012 ; 18: 30
Garonzik AAC 2011 ; 55 : 3284
Plachouras D AAC 2009; 53 : 3430*

Toxicité rénale

- 38 études (1995-2011), 2 515 pts
- Incidence globale de la néphrotoxicité : 21,8%
- **MAIS** incidence variable selon la définition utilisée

Critères de néphrotoxicité	Incidence
Stade 1 de RIFLE (créat x1,5 ou ↘ clearance > 25 %)	44,9 %
Créat > 2 mg/l (177 mmol/l) ou ↘ clearance > 50 %)	14,7 %
↗ créat > 50% ± nécessité EER	20,4 %
Autres critères	12-18 %

Toxicité rénale

- **Facteurs de risque de néphrotoxicité**
 - atteinte rénale préexistante
 - posologie > 5 mg/kg (pas de corrélation avec le pic)
 - **posologie cumulative +++** (durée de traitement)
 - diabète, HTA
 - autres « médicaments » néphrotoxiques
 - hypoalbuminémie
 - association avec AINS

Falagas M IJA A 2005, Hartzell J CID 2009

Kim J JAC 2009, Lee J P-667 ICAAC 2010

Doshi NM Pharmacotherapy 2011, Turkoglu M IJAA 2012

- **Ins rénale réversible en 4-6 semaines**
- **Effet préventif de l'acide ascorbique chez le rat**

Youcef J JAC 2012

**Comment optimiser
les prescriptions ?**

Quelle posologie ?

colistiméthate

Vidal 50 000 UI/kg/j

280 mg/j

UK 1-2 MUI x 3/j

→ pour 70 kg 240-480 mg/j

USA 2.5-5 mg/kg/j coli base

400-800 mg/j

Quelle posologie ?

		<u>colistiméthate</u>
Vidal	50 000 UI/kg/j	280 mg/j
UK	1-2 MUI x 3/j	→ pour 70 kg 240-480 mg/j
USA	2.5-5 mg/kg/j coli base	400-800 mg/j



Révision libellé AMM en cours

**75 000 à 150 000 U/kg/j
sans dépasser 12 M UI par j**

Suivi thérapeutique : dosages microbiologiques non fiables

...et chez l'insuffisant rénal ?

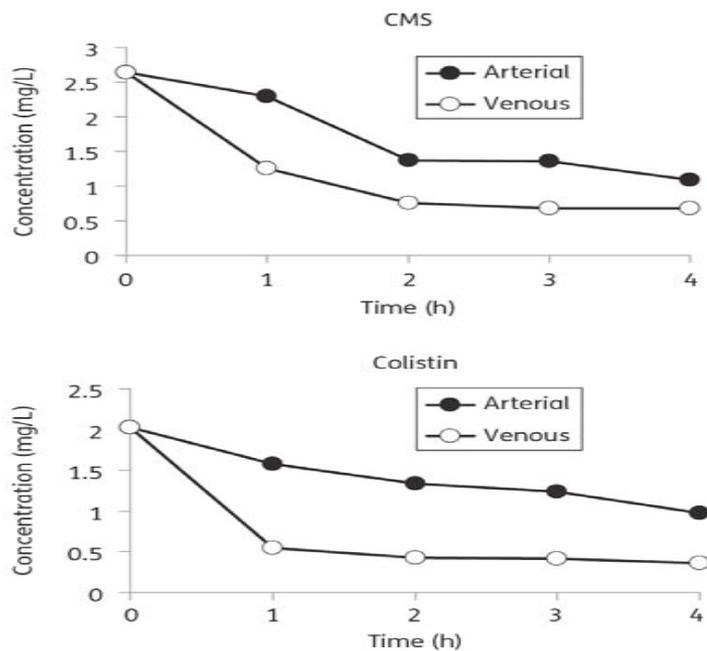


En absence de donnée Pk fiable, il est difficile de faire des recommandations de posologies précises

Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose journalière	Fréquence d'administration = Nombre d'administrations journalières
> 30	75 000 à 150 000 <u>UI/kg/j</u>	<u>en 1 à 3 administrations journalières</u>
10 - 30	<u>30 000</u> à 50 000 UI/kg	Toutes les 12 à 18 h
< 10	<u>30 000</u> à 50 000 UI/kg	Toutes les 18 à 24 h

...et si épuration extra-rénale ?

Hémodialyse



EER continue

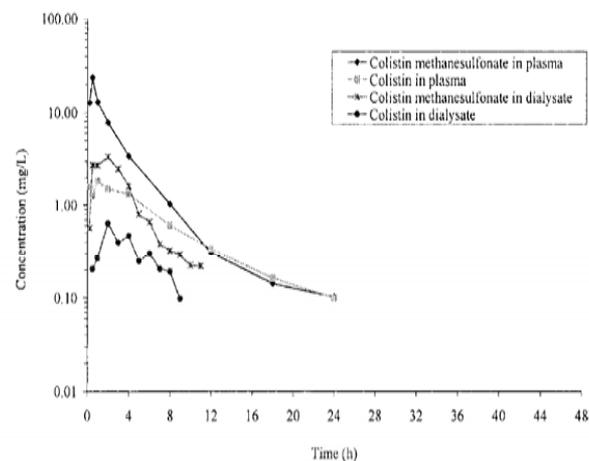


FIG. 1. Concentrations of CMS and colistin in plasma and dialysate after CMS administration (150 mg/48 h) on day 44. Concentrations in plasma and dialysate were not quantifiable beyond 24 h and 9 to 11 h, respectively.

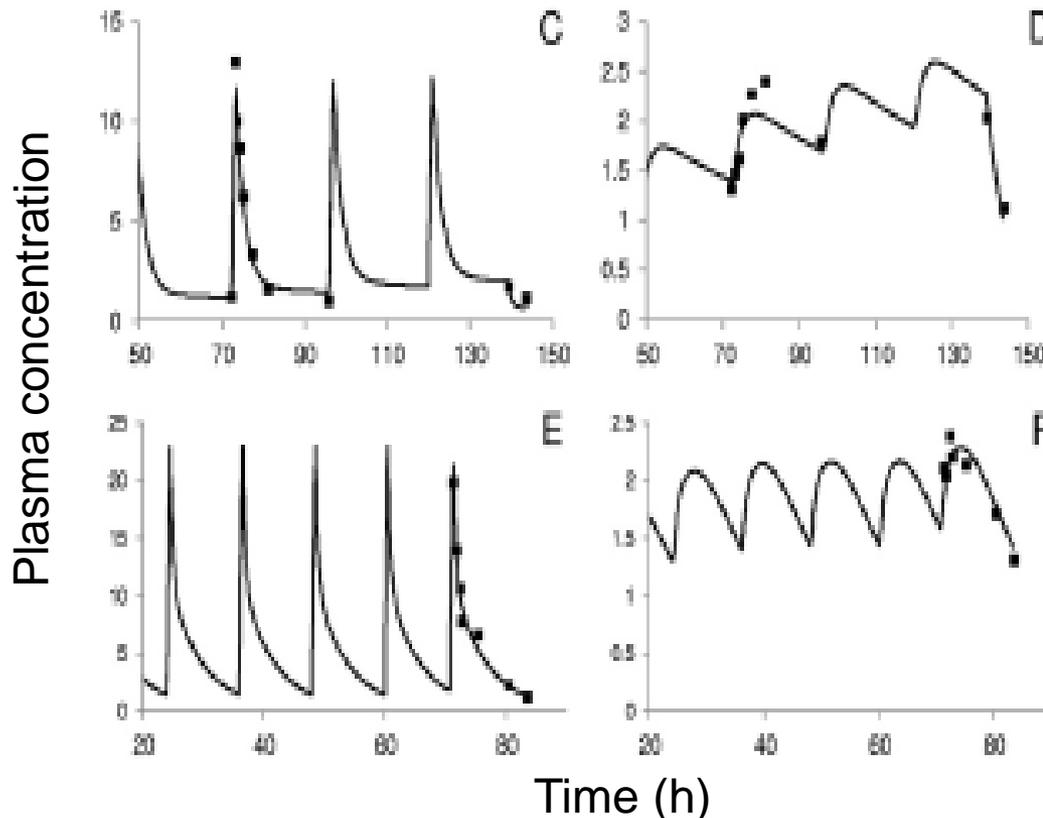
Population Pharmacokinetics of Colistin Methanesulfonate and Formed Colistin in Critically Ill Patients from a Multicenter Study Provide Dosing Suggestions for Various Categories of Patients[∇]

AAC Antimicrobial Agents and Chemotherapy
Juillet 2011

S. M. Garonzik,^{1†} J. Li,^{2†} V. Thamlikitkul,³ D. L. Paterson,⁴ S. Shoham,⁵ J. Jacob,² F. P. Silveira,^{6‡}
A. Forrest,^{1‡} and R. L. Nation^{2*‡}

CMS

Colistine



Hémodialyse

Jour avec hémodialyse
Rajouter 50% de la poso
journalière 1 h avant fin HD
OU ↗ 30% poso journalière
si injection post HD

EER continue

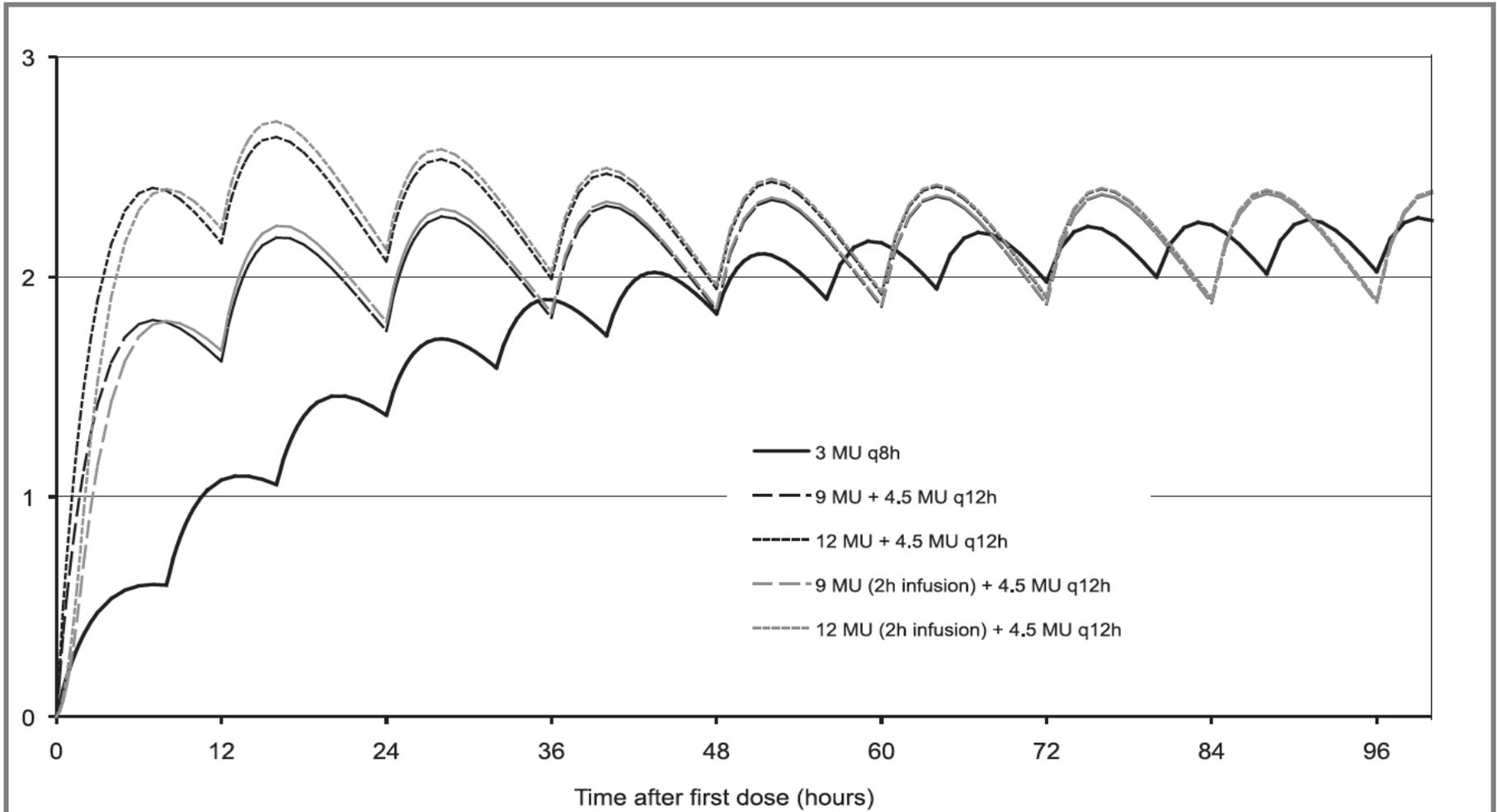
Posologie idem sujet N

En 2 ou 3 injections, c'est sur...?

- **Meilleur paramètre prédictif de l'efficacité :**
AUC/CMI > 50 à 65 (*Durdhani AAC 2010*)
- **Certaines études suggèrent que :**
 - **le fractionnement des doses pourrait prévenir les repousses**
Owen. JAC 2007, Bergen JAC 2008, Poudyal JAC 2008
 - **1 à 2 injections/j permettent d'atteindre l'état d'équilibre et des C.plamiques > CMI critiques, plus rapidement**

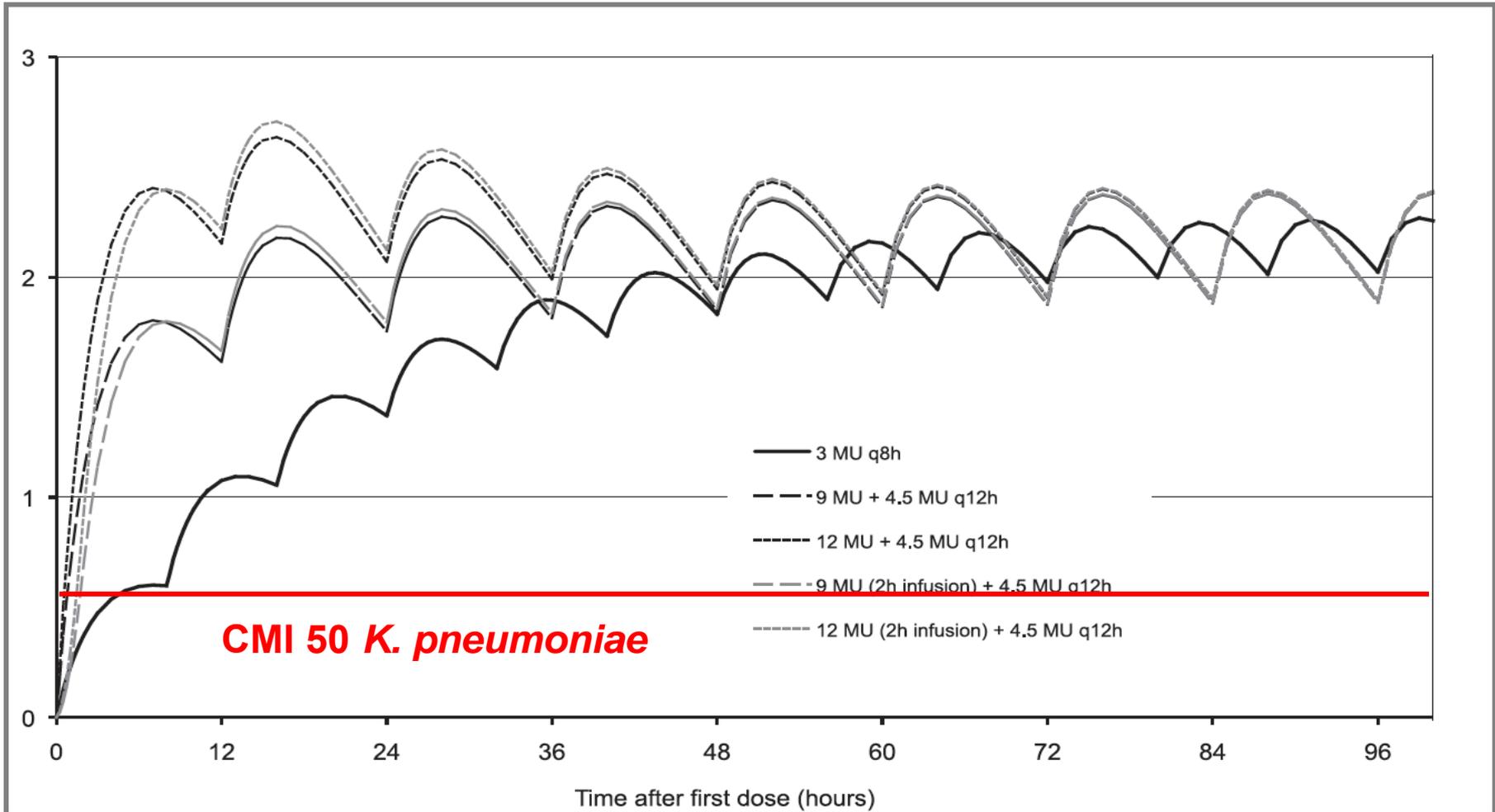
Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria^{∇†}

D. Plachouras,^{1*} M. Karvanen,² L. E. Friberg,³ E. Papadomichelakis,⁴ A. Antoniadou,¹ I. Tsangaris,⁴ I. Karaiskos,¹ G. Poulakou,¹ F. Kontopidou,¹ A. Armaganidis,⁴ O. Cars,² and H. Giamarellou¹



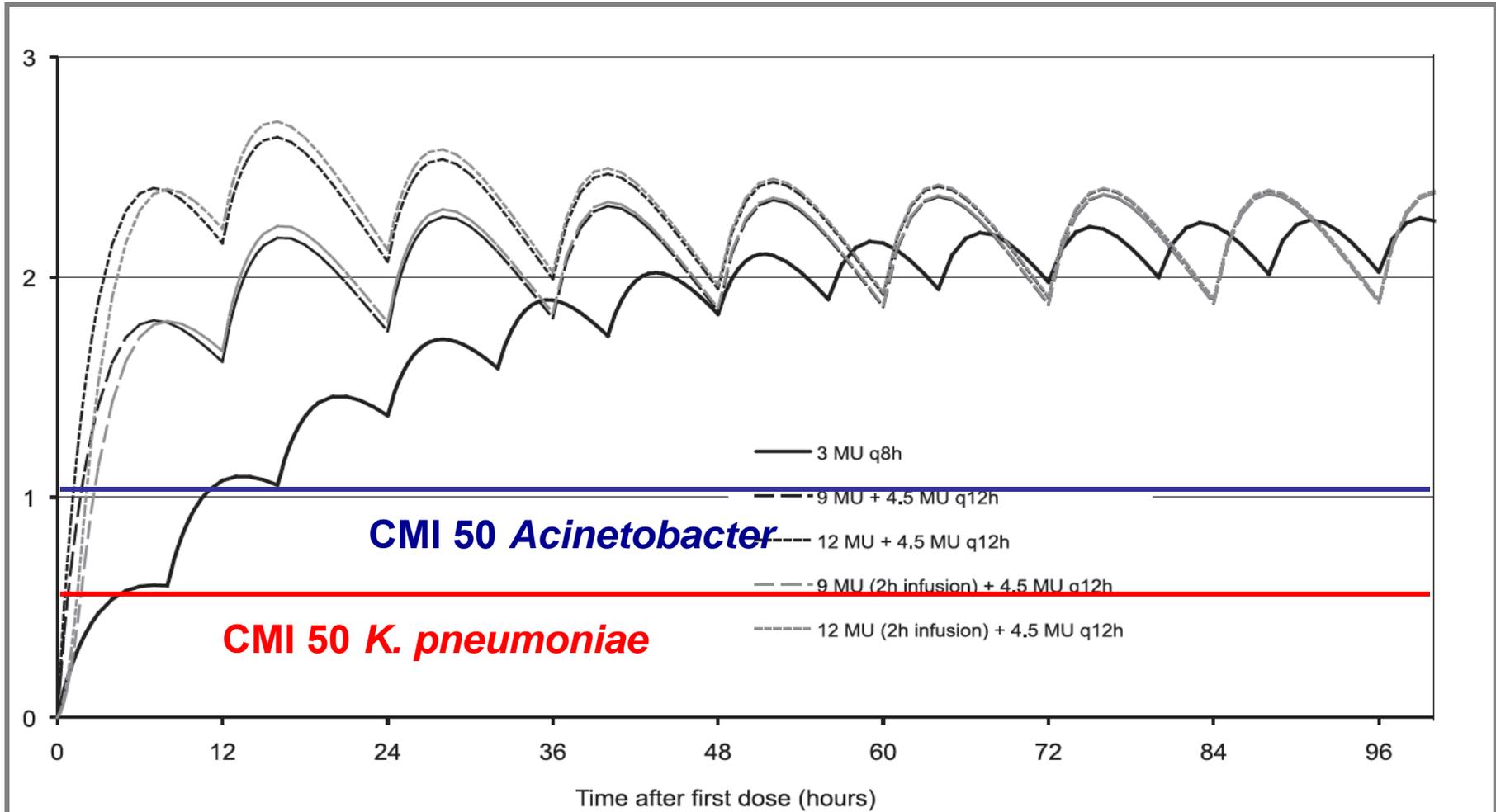
Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria^{∇†}

D. Plachouras,^{1*} M. Karvanen,² L. E. Friberg,³ E. Papadomichelakis,⁴ A. Antoniadou,¹ I. Tsangaris,⁴ I. Karaikos,¹ G. Poulakou,¹ F. Kontopidou,¹ A. Armaganidis,⁴ O. Cars,² and H. Giamarellou¹



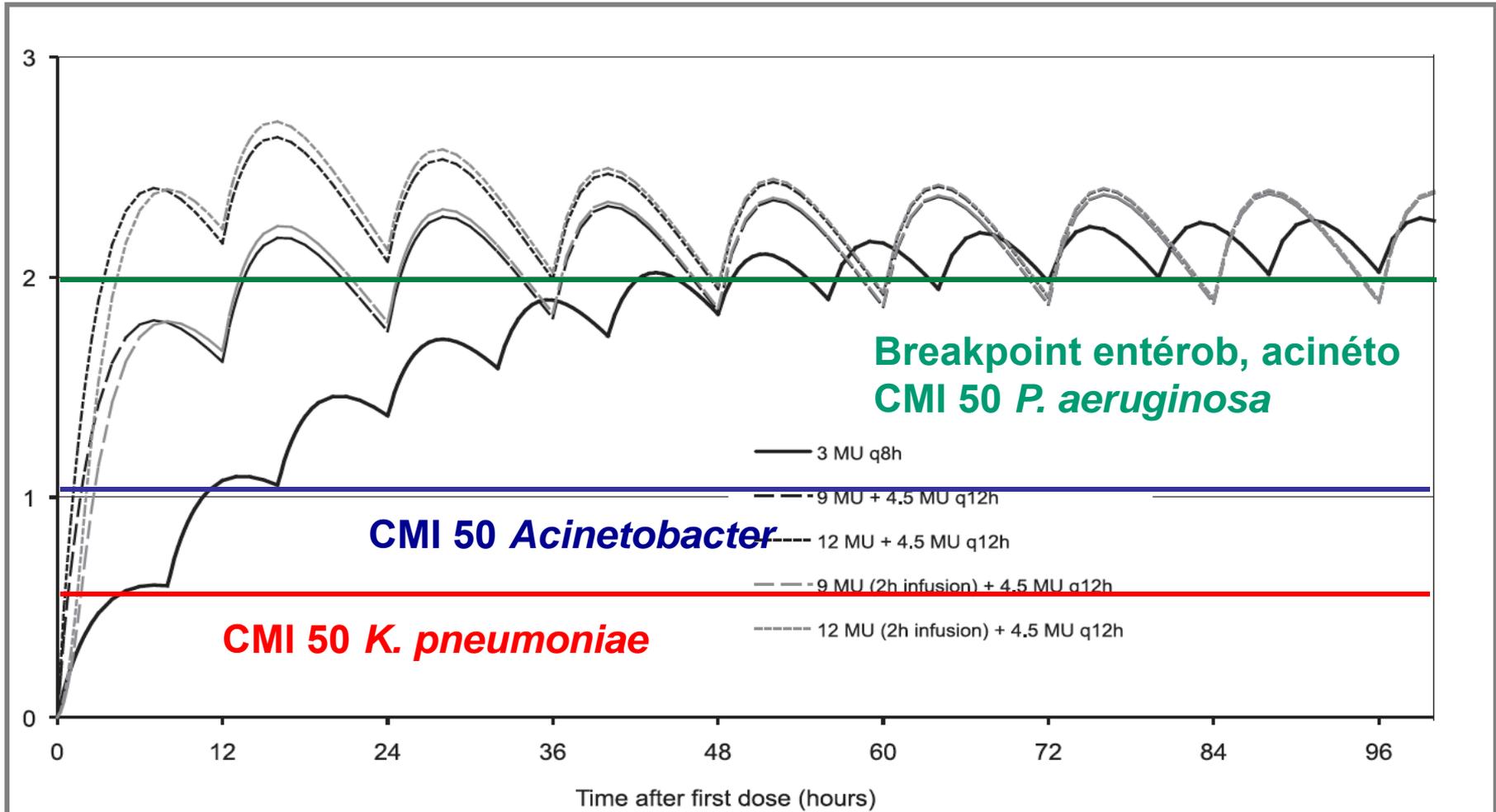
Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria^{∇†}

D. Plachouras,^{1*} M. Karvanen,² L. E. Friberg,³ E. Papadomichelakis,⁴ A. Antoniadou,¹ I. Tsangaris,⁴ I. Karaiskos,¹ G. Poulakou,¹ F. Kontopidou,¹ A. Armaganidis,⁴ O. Cars,² and H. Giamarellou¹



Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria^{∇†}

D. Plachouras,^{1*} M. Karvanen,² L. E. Friberg,³ E. Papadomichelakis,⁴ A. Antoniadou,¹ I. Tsangaris,⁴ I. Karaikos,¹ G. Poulakou,¹ F. Kontopidou,¹ A. Armaganidis,⁴ O. Cars,² and H. Giamarellou¹



High-Dose, Extended-Interval Colistin Administration in Critically Ill Patients: Is This the Right Dosing Strategy? A Preliminary Study

Lidia Dalfino,¹ Filomena Puntillo,¹ Adriana Mosca,² Rosa Monno,² Maria Luigia Spada,¹ Sara Coppolecchia,¹ Giuseppe Miragliotta,² Francesco Bruno,¹ and Nicola Brienza¹

- **38 VAP ou septicémies à *A. Baumannii*, *K. pneumoniae* et *P. aeruginosa***
- **Colistine : 9 MUI dose de charge
4,5 MUI x 2/j**

- **Guérison clinique : 82,1%**
- **Ins rénale : 17,8 % (aucune nécessitant EER)
Régression en 10 j après l'arrêt de la colistine**

- **Validation du modèle de Plachouras**

Table 1. Patients' Characteristics and Clinical Features of Infectious Episodes Among 23 Infectious Episodes With and 5 Without a Favorable Response to Colistimethate Sodium Therapy

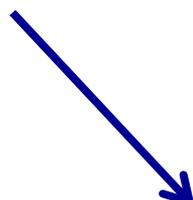
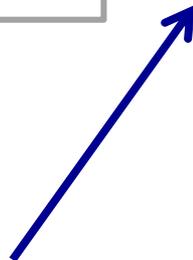
Variable	CMS Response ^a	No CMS Response
Age (years), mean ± SD	62 ± 18	76 ± 3
Charlson comorbidity index, mean ± SD	2 (1.5)	3.2 (2.2) ^b
Surgical admission, No. (%) of patients	8/20 (40)	4/5 (80)
APACHE II score, mean ± SD	18 ± 6	25 ± 7 ^b
SOFA score, mean ± SD	7.6 ± 2	9.1 ± 2
ICU LOS (days)	56 (30–85)	75 (52–86)
ICU mortality, No. (%) of patients	5/20 (25)	5/5 (100) ^b
Infectious episodes, No. (%) of cases	23/28 (82.1)	5/28 (17.9)
Onset time of infection (days)	22 (12–47)	42 (23–54)
BSI, No. (%) of cases	13/23 (56.5)	5/5 (100)
BSI-associated pathogens, No. of isolates		
<i>Acinetobacter baumannii</i>	6	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0
Bacteriological clearance, No. (%) of cases	13/13 (100)	0/5 ^b
VAP, No. (%) of cases	10/23 (43.5)	0/5
VAP-associated pathogens, No. of isolates		
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0
Bacteriological clearance, No. (%) of cases	4/10 (40)	0/5 (0)
Clinical presentation, No. (%) of cases		
Severe sepsis	16/23 (69.5)	0/5 (0) ^b
Septic shock	7/23 (30.5)	5/5 (100) ^b
Daily CMS dose (MU/d)	8.5 (7.3–9)	7.7 (5–8.5)
Cumulative CMS dose (MU/course)	91 (61–122)	105 (17–142)
CMS monotherapy, No. (%) of courses	12/23 (52.2)	2/5 (40)
CMS treatment duration (days)	11 (10–14.5)	15.5 (7–21)

Table 1. Patients' Characteristics and Clinical Features of Infectious Episodes Among 23 Infectious Episodes With and 5 Without a Favorable Response to Colistimethate Sodium Therapy

Variable	CMS Response ^a	No CMS Response
Age (years), mean ± SD	62 ± 18	76 ± 3
Charlson comorbidity index, mean ± SD	2 (1.5)	3.2 (2.2) ^b
Surgical admission, No. (%) of patients	8/20 (40)	4/5 (80)
APACHE II score, mean ± SD	18 ± 6	25 ± 7 ^b
SOFA score, mean ± SD	7.6 ± 2	9.1 ± 2
ICU LOS (days)	56 (30–85)	75 (52–86)
ICU mortality, No. (%) of patients	5/20 (25)	5/5 (100) ^b
Infectious episodes, No. (%) of cases	23/28 (82.1)	5/28 (17.9)
Onset time of infection (days)	22 (12–47)	42 (23–54)
BSI, No. (%) of cases	13/23 (56.5)	5/5 (100)
BSI-associated pathogens, No. of isolates		
<i>Acinetobacter baumannii</i>	6	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0
Bacteriological clearance, No. (%) of cases	13/13 (100)	0/5 ^b
VAP, No. (%) of cases	10/23 (43.5)	0/5
VAP-associated pathogens, No. of isolates		
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0
Bacteriological clearance, No. (%) of cases	4/10 (40)	0/5 (0)
Clinical presentation, No. (%) of cases		
Severe sepsis	16/23 (69.5)	0/5 (0) ^b
Septic shock	7/23 (30.5)	5/5 (100) ^b
Daily CMS dose (MU/d)	8.5 (7.3–9)	7.7 (5–8.5)
Cumulative CMS dose (MU/course)	91 (61–122)	105 (17–142)
CMS monotherapy, No. (%) of courses	12/23 (52.2)	2/5 (40)
CMS treatment duration (days)	11 (10–14.5)	15.5 (7–21)

- **Validation du modèle de Plachouras**

- **Echecs : patients les plus graves (↗ VD..?)**



- **Validation du modèle de Plachouras**

- **Limitations**
 - **BMR mais CMI basses**
 - **Absence données Pk montrant que objectifs de C atteints**

Table 1. Patients' Characteristics and Clinical Features of Infectious Episodes Among 23 Infectious Episodes With and 5 Without a Favorable Response to Colistimethate Sodium Therapy

Variable	CMS Response ^a	No CMS Response
Age (years), mean ± SD	62 ± 18	76 ± 3
Charlson comorbidity index, mean ± SD	2 (1.5)	3.2 (2.2) ^b
Surgical admission, No. (%) of patients	8/20 (40)	4/5 (80)
APACHE II score, mean ± SD	18 ± 6	25 ± 7 ^b
SOFA score, mean ± SD	7.6 ± 2	9.1 ± 2
ICU LOS (days)	56 (30–85)	75 (52–86)
ICU mortality, No. (%) of patients	5/20 (25)	5/5 (100) ^b
Infectious episodes, No. (%) of cases	23/28 (82.1)	5/28 (17.9)
Onset time of infection (days)	22 (12–47)	42 (23–54)
BSI, No. (%) of cases	13/23 (56.5)	5/5 (100)
BSI-associated pathogens, No. of isolates		
<i>Acinetobacter baumannii</i>	6	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0
Bacteriological clearance, No. (%) of cases	13/13 (100)	0/5 ^b
VAP, No. (%) of cases	10/23 (43.5)	0/5
VAP-associated pathogens, No. of isolates		
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0
Bacteriological clearance, No. (%) of cases	4/10 (40)	0/5 (0)
Clinical presentation, No. (%) of cases		
Severe sepsis	16/23 (69.5)	0/5 (0) ^b
Septic shock	7/23 (30.5)	5/5 (100) ^b
Daily CMS dose (MU/d)	8.5 (7.3–9)	7.7 (5–8.5)
Cumulative CMS dose (MU/course)	91 (61–122)	105 (17–142)
CMS monotherapy, No. (%) of courses	12/23 (52.2)	2/5 (40)
CMS treatment duration (days)	11 (10–14.5)	15.5 (7–21)

**Taux de mutation élevé
+ mécanisme d'action → colimycine et quoi ...?**

**Si CMI > 1 mg/l
« il faut » une association...**

Nombreuses synergies

- **β-lactamines (ceftazidime ++)**
- **Rifampicine +++** *Gunderson BW AAC2003, Rynn C CMI 1999*
- **Cyclines ±** *Kroeger LA AAC 2003, Cirioni O AAC 2003*
Bratu R 2005
- **Glycopeptides** *Timurkaynak F Int J Antimicrob Agents 2006*
Fishbain CID 2010
- **Fosfomycine** *Hornsey AAC 2011*

...

Taux de mutation élevé + mécanisme d'action → colimycine et quoi ...?

Nombreuses synergies

- β -lactamines (ceftazidime ++)
- Rifampicine +++
Gunderson BW AAC2003, Rynn C CMI 1999
- Cyclines \pm
Kroeger LA AAC 2003, Cirioni O AAC 2003
- Glycopeptides
Bratu R 2005
- Fosfomycine
Timurkaynak F Int J Antimicrob Agents 2006
Fishbain CID 2010
Hornsey AAC 2011
...

- **Pour certaines souches coli + carbapénème**
 - restaure la sensibilité aux pénèmes
 - est actif sur les souches hétéro-résistantes
 - même avec concentration subthérapeutique de coli (0,5 x CMI)

Bergen AAC 2011, Deris AAC 2012

Colimycine en association : données cliniques

- **Analyse rétrospective de 125 PAVM à KP-C**
 - **Colimycine + tigécycline + méropénème : facteur indépendant associé à la survie (OR 0.11)**

Tumbarello CID 2012

- **Analyse rétrospective de 41 bactériémies à KP-C**
 - **Colimycine en association : facteur indépendant associé à la survie (OR 0.007)**
 - **Associations les plus utilisées : colimycine + soit tigécycline, soit carbapénème, soit les 2**

Qureshi AAC 2012

Colimycine en association : données cliniques

**En cours : 2 études multicentriques,
randomisée, en double aveugle**

- **PAVM et/ou bactériémie**
- **A. baumannii carbapénème et ampi/sulbactam-R**
Entérobactéries carbapénème-R
P. aeruginosa β -lactamines et carbapénème-R
- **Colimycine/imipénème vs colimycine/placebo**
 - **coli dose de charge 5 mg/kg puis 5 mg/kg/j**
 - **imipénème 500 mg x 6**
- **Traitement 7-14 j**

Au total

- **« Dernière » molécule de recours**
Encore beaucoup de questions sans réponse
Un ATB comme aucun autre
Difficile à utiliser
- **Probable évolution de l'optimisation des modalités de prescription**
- **Probable intérêt de la voie inhalée**
- **Ne pas galvauder son utilisation**
Emergence de résistance
Pb utilisation en monothérapie
Pb utilisation en DDS +++