



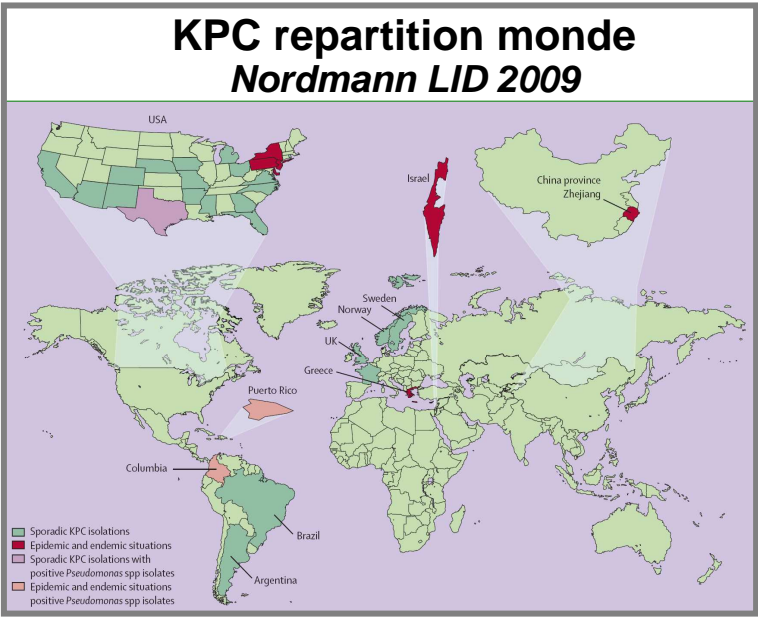
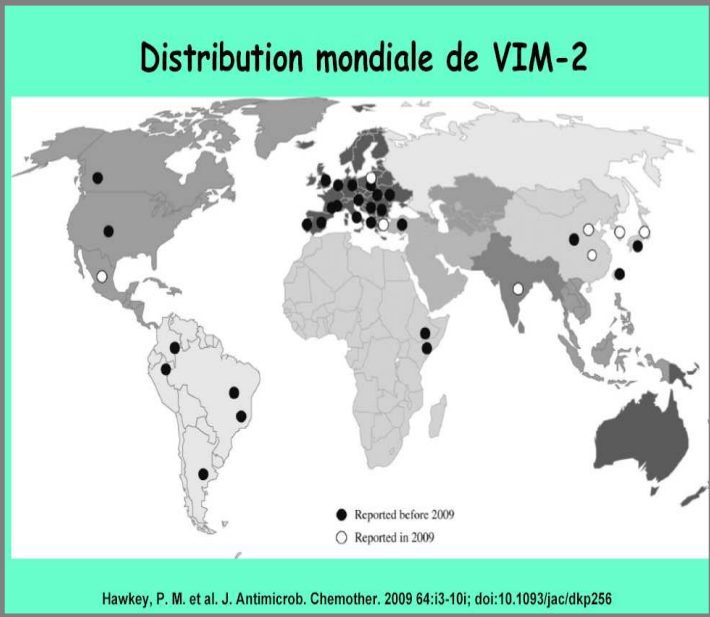
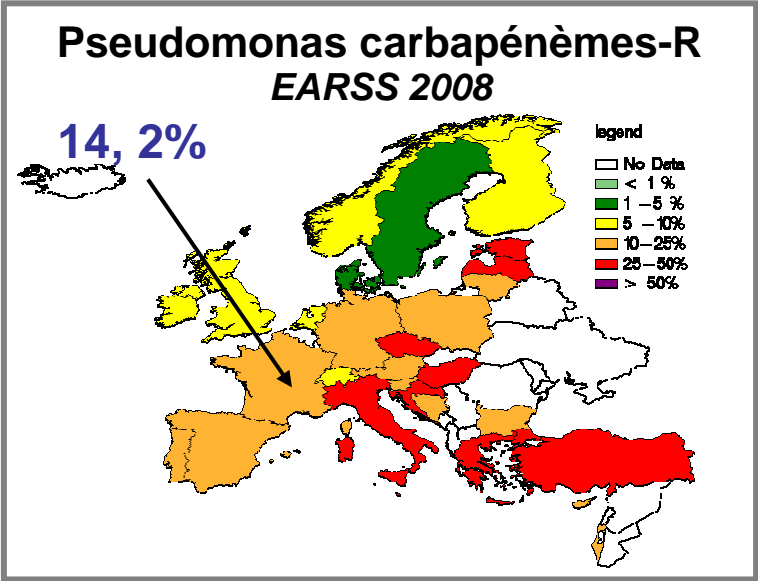
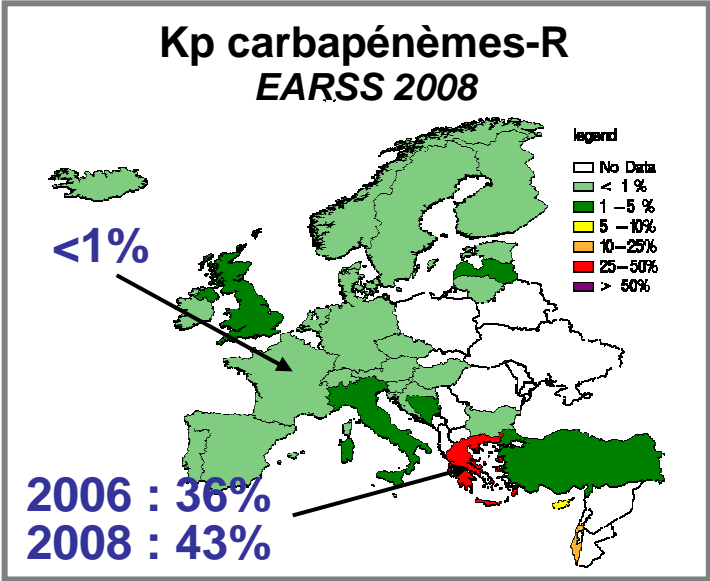
# Colimycine : le renouveau d'une vieille molécule

**Rémy Gauzit**  
**Unité de réanimation Ste Marthe**  
**Hôtel Dieu - Paris V**  
**GTA - Com AMM - Afssaps**

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

**Matthew E. Falagas<sup>1,2,3</sup> and Sofia K. Kasiakou<sup>1</sup>**

# Le problème



# Données françaises

## *P. aeruginosa* - ONERBA 2008

Antibiotiques	% Résistance
Tazocilline	11.3
Ceftazidime	6
Céfépime	30
Carbapénèmes	12
Ciprofloxacine	25-35
Souches toto-résistantes	4.1
Colimycine	0.xxx

## *A. baumannii* - ONERBA 2008

Antibiotiques	% non- S (I+R)
Pipéracilline	42
Claventin	30
Tazocilline	31
Céfépime	63
Ceftazidime	64
Imipénème	3
Gentamicine	40
Genta/Tobra	40/45
Amikacine	16
Ciprofloxacine	57

# Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, NY: molecular epidemiology and *in vitro* activity of polymyxin B and other agents



Simona Bratu, Pooja Tolaney, Usha Karumudi, John Quale, Mohamad Mooty,  
Satyen Nichani and David Landman\*

Juillet 2005

**Table 1.** Susceptibility results for 96 isolates of *K. pneumoniae* from 10 Brooklyn, NY hospitals

Antibiotic	Susceptible	Intermediate	Resistant	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	Range
Imipenem	0%	1%	99%	>32	>32	8→32
Meropenem	1%	0%	99%	>32	>32	4→32
Ertapenem	0%	0%	100%	>32	>32	8→32
Cefotetan	59%	18%	23%	16	>64	1→64
Ceftazidime	2%	0%	98%	>32	>32	2→32
Cefepime	40%	30%	30%	16	>32	2→32
Piperacillin/tazobactam	0%	1%	99%	>128	>128	64→128
Gentamicin	61%	6%	33%	2	>16	≤0.25→16
Tobramycin	3%	3%	94%	>16	>16	0.25→16
Amikacin	45%	52%	3%	32	32	0.5→64
Ciprofloxacin	2%	0%	98%	>8	>8	≤0.125→8
Doxycycline	66%	10%	24%	4	>32	1→32
Tigecycline	100%	0%	0%	0.5	1	0.25→2
Rifampicin	4%	7%	89%	16	>16	≤0.25→16
Chloramphenicol	7%	0%	93%	>32	>32	≤1→32
Polymyxin B	91%		9%	2	2	0.5→16

# Le cauchemar

Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study

**Lancet Infect Dis  
Sept 2010**

Karthikeyan K Kumarasamy, Mark A Toleman, Timothy R Walsh, Jay Bagaria, Fafhana Butt, Ravikumar Balakrishnan, Uma Chaudhary, Michel Doumith, Christian G Giske, Seema Irfan, Padma Krishnan, Anil V Kumar, Sunil Maharjan, Shazad Mushtaq, Tabassum Noorie, David L Paterson, Andrew Pearson, Claire Perry, Rachel Pike, Bhargavi Rao, Ujjwayini Ray, Jayanta B Sarma, Madhu Sharma, Elizabeth Sheridan, Mandayam A Thirunarayan, Jane Turton, Supriya Upadhyay, Marina Warner, William Welfare, David M Livermore, Neil Woodford

**Emergence of metallo- $\beta$ -lactamase NDM-1-producing  
multidrug resistant *Escherichia coli* in Australia**

**Laurent Poirel,<sup>1</sup> Emilie Lagrutta,<sup>1</sup> Peter Taylor,<sup>2</sup> Jeanette Pham,<sup>2</sup>  
and Patrice Nordmann<sup>1\*</sup>**

**AAC  
Sept 2010**

CDC Home



Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)

**Jun 2010**

**Detection of *Enterobacteriaceae* Isolates Carrying Metallo-Beta-Lactamase --- United States, 2010**

## Activités sur les souches multirésistantes

**258 patients traités par colistine sur 7 ans, pour BMR**

- **170 *A. baumannii***
- **68 *P. aeruginosa***
- **18 *K. pneumoniae***
- **1 *S. maltophilia***
- **1 *E. cloacae***

- **135 souches sur 258 n'étaient sensibles qu'à la colistine**
- **Les autres étaient aussi sensibles à un des antibiotiques suivants: méropénème, imipénème, tazocilline, ampi/sulbact, ciprofloxacine,**

# Molécules actives sur BGN en développement


- **Tomopénème** (phase III) : actif sur BGN C3G -R et souches imipénème-R
- **NLX 104** (phase I/II) /C3G : actif sur BGN C3G-R et imipénème-R
- **PZ 601** (phase I) : actif sur BGN C3G-R
- **BAL 30072** (phase I/II) : monobactam actif sur *A. baumannii*
- **BAL30376** (phase I/II) : monobactam/inhib des bêta-lactamases actif sur *P. aeruginosa*
- **ME-1071** (phase I/II) : inhibiteur des métallo- $\beta$ -Lactamases

Va falloir faire avec ce que l'on a....

Comment mieux utiliser les  
molécules existantes ...?

Search: PubMed

[RSS](#) [Save search](#) [Limits](#) [Advanced search](#) [Help](#)

 **Limits Activated:** published in the last 2 years

- **294 références, dont**
  - **22 revues**
  - **65 références en accès libre**



**J'y vois un avenir certain...  
Mais...**

# Colimycine



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS  
31 mai 2006

## 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

### *Voie générale*

La colimycine injectable ne figure plus dans les recommandations habituelles de prise en charge des infections sévères quelle que soit l'indication retenue.

Cependant, **l'émergence de bactéries multirésistantes** principalement en milieu hospitalier **amène à reconsidérer la place de la colimycine injectable** dans la stratégie thérapeutique. En effet, elle garde un intérêt, après antibiogramme, au cours des infections sévères à bactéries à Gram négatif résistantes aux autres antibiotiques (souches de *Pseudomonas*, *Klebsiella* et *Acinetobacter* multirésistantes notamment). Son utilisation suppose une surveillance étroite de la toxicité rénale et neurologique.

Par conséquent, la colimycine injectable garde une place limitée dans le traitement de rares cas de septicémies à germes à Gram négatif multirésistants ou d'infections localisées notamment urinaires.

## **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
  - données pharmacologiques et Pk ?
  - pas d'études comparatives
  - pas d'analyse des échecs...
- **Abandon au cours des années 70**
  - néphrotoxicité et toxicité neuro
  - avènement des aminosides

# Colistine = polymixine E

- Sulfate de colistine : oral, topique

Col

- Plus de questions que de réponses
- Un ATB comme aucun autre
- Difficile à utiliser

- Mis

ion »

- pas de posologie standardisée



Nécessité d'un « relooking »

du RCP et des modalités d'utilisation

- A

- hépatotoxicité et toxicité neuro  
- avènement des aminosides

# Mécanisme d'action

- **Cible: membrane cellulaire**
  - Interaction électrostatique initiale
    - Polypeptide cationique
    - LPS anionique
  - Déplacement du Mg et Ca
    - Déstabilisation du LPS
    - Augmentation de perméabilité de la membrane
    - Fuite du contenu intracellulaire
    - Mort cellulaire

**Ce mécanisme d'action peut → synergie avec ATB  
apparaissant résistants sur l'antibiogramme**



**intérêt de tester les associations avec la colistine**

# Mécanisme d'action

- **Activité anti endotoxine**
  - Liaison et neutralisation du LPS
  - Rôle non prouvé en clinique
- **Résistance**
  - Mutation : indépendant de la présence continue de l'antibiotique
  - Adaptation: dépendant de la présence de l'antibiotique
  - Cross résistance complète colistine et polymyxine B
  - Altération de la membrane externe: réduction LPS, baisse taux Ca et Mg, altération protéines et lipides
  - Efflux: démontré chez Yersinia/polymyxine B

# Colistine : activité microbiologique

Cible : membrane cellulaire (Interaction électrostatique initiale)  
Activité anti endotoxine : non prouvée en clinique

## ESPECES HABITUELLEMENT SENSIBLES

Aérobies à Gram négatif

*Acinetobacter* sp.

*Aeromonas* sp.

*Alcaligenes denitrificans*

*Citrobacter freundii*

*Citrobacter koseri*

*Enterobacter* sp.

*Escherichia coli*

*Haemophilus influenzae*

*Klebsiella* sp.

*Moraxella* sp.

*Moraxella catarrhalis* (*Branhamella catarrhalis*) (\$)

*Pseudomonas aeruginosa*

*Salmonella* sp.

*Shigella* sp.

## ESPECES INCONSTAMMENT SENSIBLES

(RESISTANCE ACQUISE  $\geq 10\%$ )

Aérobies à Gram négatif

*Stenotrophomonas maltophilia*

## Breakpoints EUCAST (avril 10):

Entérobactéries      S  $\leq 2$  mg/l    R  $> 2$  mg/l

*Acinetobacter* spp    S  $\leq 2$  mg/l    R  $> 2$  mg/l

*Pseudomonas* spp    S  $\leq 4$  mg/l    R  $> 4$  mg/l

## Détermination de la sensibilité :

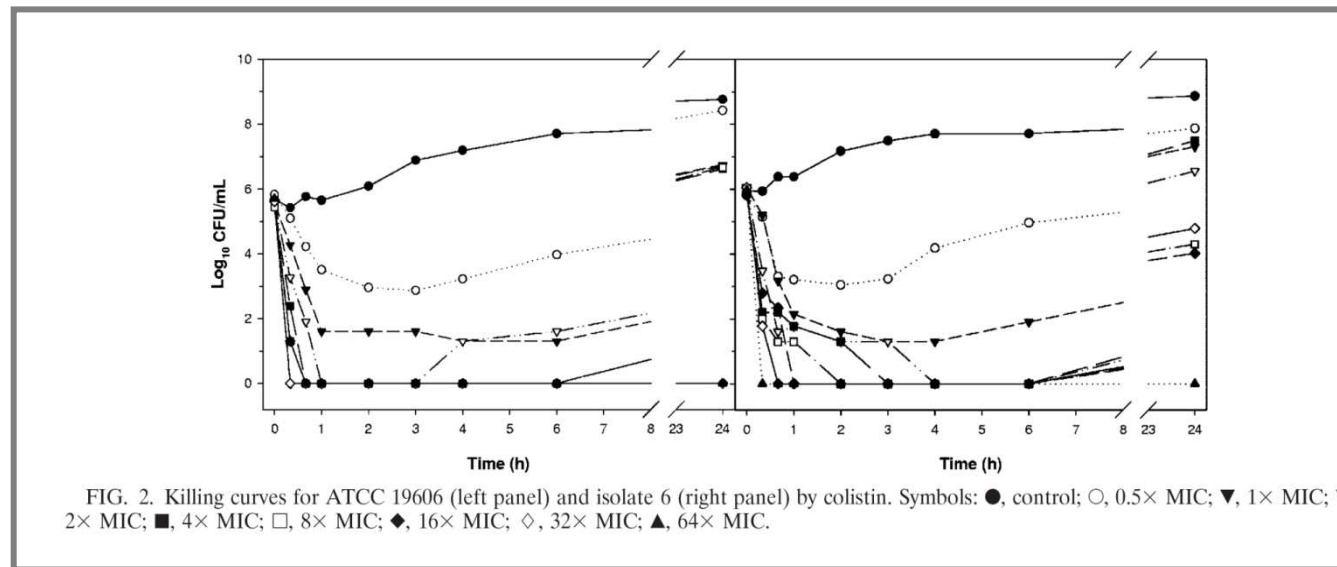
- mesure systématique de la CMI ou E-test
- disques : faux positifs si résistance acquise

# Colistine : activité microbiologique

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

# Colistine : activité microbiologique

- Bactéricidie initiale très rapide avec diminution des UFC/ml 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 ?
  - induction de résistance
  - sélection d'une sous-population
- Phénomène non détectable par les tests standards

Mesure de la sensibilité : mesure CMI ou E-test  
Pas de monothérapie...si possible

# Colistine : activité microbiologique

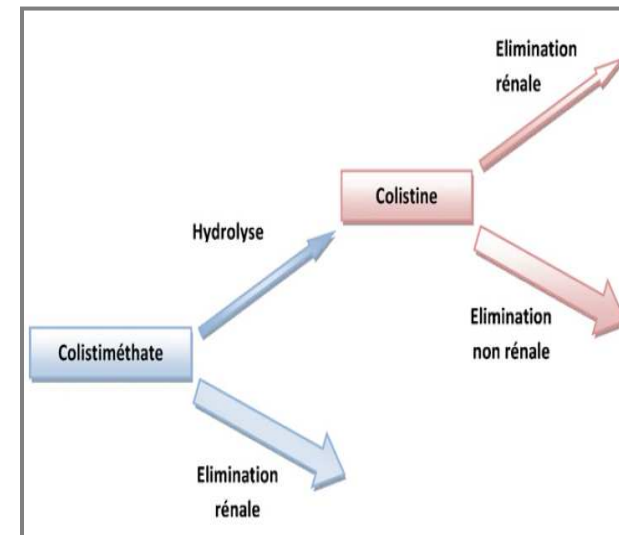
- Bactéricidie très rapide, conc. dépendante
- Pk/PD : C<sub>max</sub>/CMI  
ou plutôt AUC/CMI (*Durdhani AAC 2010*)
- EPA (?) :
  - peu marqué voire inexistant sur *K. pneumoniae*
  - prolongé (*in vivo* +++) sur *P. aeruginosa*  
*Acinetobacter spp*
- Effet inoculum : net pour *P. aeruginosa*
- Taux de mutation élevé 10<sup>-6</sup>- 10<sup>-7</sup>

*Li JAC 2001, Gunderson AAC 2003*  
*Dudhani ICAAC 2007, Bergen JAC 2008*  
*Bulitta AAC 2010*

# Pharmacocinétique...difficile

- Nombreuses données erronées
- Provenant de **dosages microbiologiques non fiables**
  - pb de diffusion
  - dégradation en milieu aqueux du CMS
- Peu d'études avec dosage par HPLC
- Données essentiellement mucoviscidose

- Pas d'absorption gastro-intestinale
  - Colistimethate est hydrolysé
    - 32 dérivés potentiels
    - colistine base activée
- 70-80% excrété par le rein sous forme inchangée**
- Pas d'élimination biliaire**



*Li et al, Lancet ID 2006*

# Pharmacocinétique



## Paramètres Pk à l'état d'équilibre

	Patients de réanimation		Mucoviscidose
	3 MUI/8h	9 MUI x 1	2 MUI/8 h
Cmax (mg/l)	3,5 ± 1	6 ± 2	1 à 3
ASC <sub>24</sub> (mg.h/l)	11 ± 2	22 ± 4	5 à 18
T1/2 (h)	10 à 20		2 à 6

# Place dans la stratégie thérapeutique



## Révision du libellé d'AMM en cours

### 4.1 indications thérapeutiques

*Colimycine... est indiquée chez l'adulte et chez l'enfant dans le traitement des infections microbiologiquement documentées dues à des bacilles à Gram négatif définis comme sensibles (voir 5.1) lorsqu'aucun autre antibiotique n'est efficace.*

*Il est recommandé d'utiliser cet antibiotique de recours en association pour prévenir l'émergence de résistances bactériennes (voir 5.1)*

*Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation Appropriée des antibactériens*

# Effacité clinique ?

**Utilisation actuelle : indications de « sauvetage »**

**+  
Toxicité de la colistine**



**Etudes randomisées non envisageables...**

**Le plus souvent : cas cliniques/séries rétrospectives**

- **Nombreuses limites méthodologiques**
- **Modalités diagnostics du diagnostic**
- **Posologie/modalités administration très variables**
- **Co-administration autres ATB**
- **Pas de groupes témoins**

# Parenteral and Inhaled Colistin for Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia Clinical Infectious Diseases

Sept 2006

Peter K. Linden<sup>1</sup> and David L. Paterson<sup>2</sup>

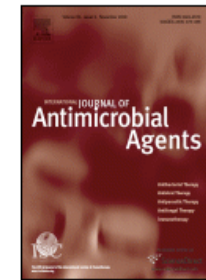
- **PAVM à *P. aeruginosa* et *A. baumannii* résistant à tout**
  - **colistine IV : 5 études publiées depuis 1999**
  - **colistine base 2.5 à 5 mg/kg/j en 2-3 inj**
  - **durée moyenne de traitement : 12.5 j**

**Table 1. Clinical and microbiological response rates from recent clinical studies of colistin for the treatment of pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa* or *Acinetobacter baumannii*.**

First author [reference], year	Infecting organism (no. of patients)	Comparator	Clinical response, no./total (%)	Microbiological response, no./total (%)	Superinfections, no.
Levin [9], 1999	<i>P. aeruginosa</i> (6); <i>A. baumannii</i> (14)	None	5/20 (25)	NA for pneumonia	0
Garnacho-Montero [10], 2003	<i>A. baumannii</i> (14)	Imipenem	12/21 (57)	6/9 (67)	0
Linden [12], 2003	<i>P. aeruginosa</i> (18)	None	11/18 (61)	6/18 (33)	3
Markou [11], 2003	<i>P. aeruginosa</i> (11); <i>A. baumannii</i> (4)	None	9/15 (60)	8/15 (53)	0
Kasiakou [13], 2005	<i>P. aeruginosa</i> (8); <i>A. baumannii</i> (10)	None	10/18 (56)	NA	0

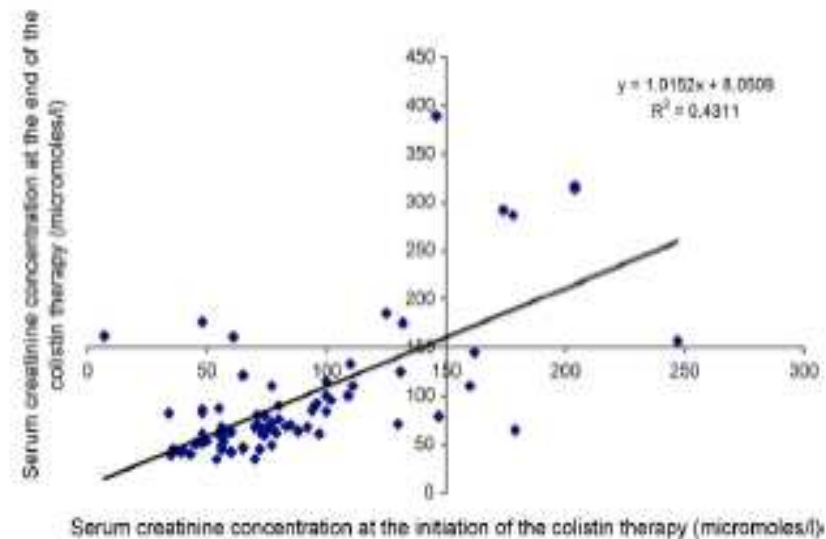
# Colistin as a salvage therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant bacteria in the ICU

Hatem Kallel<sup>a, \*</sup>, Mabrouk Bahloul<sup>a</sup>, Leila Hergafi<sup>a</sup>, Malek Akrouf<sup>a</sup>, Wajdi Ketata<sup>a</sup>,  
Hedi Chelly<sup>a</sup>, Chokri Ben Hamida<sup>a</sup>, Noureddine Rekik<sup>a</sup>,  
Adnane Hammami<sup>b</sup>, Mounir Bouaziz<sup>a</sup>



2006

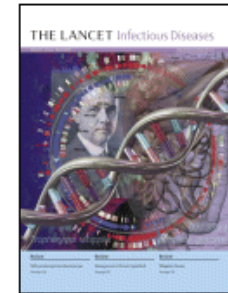
- Étude prospective
- MDR *P aeruginosa*  
*A baumannii*
- 78 infections
- Pulmonaire 78,2%
- Dose moy:  $5.5 \pm 1,1$  MU/j
- Durée moy:  $9,3 \pm 3,8$ j



- Evolution clinique favorable: 76,9%
- Altération de la fonction rénale: 7 cas

# Intravenous colistimethate for multidrug-resistant Gram-negative bacteria

Alexander P. Zavascki, Jian Li



Jul 08

	Number of patients and description		Outcomes (number of colistin patients [%] vs number of control patients [%])		
	Colistin	Control	Clinical response	Infection-related mortality	Overall mortality
Garnacho-Montero et al (2003) <sup>§</sup>	21 patients with VAP caused by COS <i>A baumannii</i>	14 patients with VAP caused by imipenem-susceptible <i>A baumannii</i> treated with imipenem-cilastin	12 (57%) vs eight (57%); p>0.05*	Eight (38%) vs five (36%); p>0.05	13 (62%) vs nine (64%); p>0.05
Reina et al (2005) <sup>§</sup>	55 patients with infections acquired at ICU caused by COS <i>A baumannii</i> or <i>P aeruginosa</i>	130 patients with infections acquired at ICU caused by susceptible <i>A baumannii</i> or <i>P aeruginosa</i> treated with active antibiotic†	15% vs 17%; ‡ p>0.05§	..	29% vs 24%; ‡ p>0.05
Hachem et al (2007) <sup>§</sup>	31 cancer patients with multidrug-resistant <i>P aeruginosa</i> infections (21 at ICU)	64 cancer patients with multidrug-resistant <i>P aeruginosa</i> infections treated with beta-lactam or quinolone (37 at ICU)	16 (52%) vs 22 (34%); p=0.11¶	Eight (26%) vs 11 (17%); p=0.33	19 (61%) vs 30 (47%); p=0.19
Rios et al (2007) <sup>§</sup>	31 patients with VAP caused by COS <i>A baumannii</i> or <i>P aeruginosa</i>	30 patients with VAP caused by carbapenem-susceptible <i>A baumannii</i> or <i>P aeruginosa</i> treated with either imipenem-cilastin or meropenem	..	..	16 (52%) vs 13 (43%); p=0.69
Kallel et al (2007) <sup>§</sup>	60 patients with VAP caused by COS <i>A baumannii</i> or <i>P aeruginosa</i> in patients with normal renal function	60 patients with VAP caused by imipenem-susceptible <i>A baumannii</i> or <i>P aeruginosa</i> treated with imipenem-cilastin in patients with normal renal function	45 (75%) vs 43 (72%); p=0.68¶	42% vs 35%; ‡ p=0.45	42% vs 38%; ‡ p=0.7

..-not reported. COS=colistin-only-susceptible. ICU=intensive care unit. VAP=ventilator-associated pneumonia. \*Clinical cure of VAP. †81% were treated with carbapenems. ‡Absolute number not reported. §Normalisation of clinical parameters on day 6 of treatment. ¶Favourable clinical response at the end of therapy. ||ICU mortality.

**Table: Summary of comparative studies with colistin**

**Etudes comparatives : arguments « convaincants » en faveur de l'efficacité pour le traitement des infections BGN résistants**

# Toxicité

- **Neurotoxicité**
  - **paresthésies**
  - **↘ acuité visuelle**
  - **ataxie**
  - **bloc neuro musculaire**

**Rares et réversibles à  
l'arrêt du traitement**

# Toxicité

- **Neurotoxicité**

- **paresthésies**
- **↘ acuité visuelle**
- **ataxie**
- **bloc neuro musculaire**

**Rares et réversibles à l'arrêt du traitement**

- **Néphrotoxicité**

- **vieilles études: posologies différente, voie IM**
- **liée au contenu en D-amino acides et acides gras**
- **nécrose tubulaire par augmentation de la perméabilité membranaire induisant une ↗ de l'influx de cations, d'anions et d'eau**

# Parenteral and Inhaled Colistin for Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia *Clinical Infectious Diseases*

Sept 2006

Peter K. Linden<sup>1</sup> and David L. Paterson<sup>2</sup>

**Table 2. Incidence of nephrotoxicity and neurotoxicity in recent clinical trials of colistin for treatment of pneumonia and other infections.**

First author [reference], year	Incidence of nephrotoxicity, no./total (%)	Incidence of neurotoxicity, no./total	Treatment discontinuation
Levin [9], 1999	4/21 (19) <sup>a</sup>	None	None
Garnacho-Montero [10], 2003	5/14 (36) <sup>b</sup>	None	None
Linden [12], 2003	NA <sup>c</sup>	1/23	In 1 patient, because of neurotoxicity
Markou [11], 2003	3/21(14) <sup>d</sup>	None	None
Kasiakou [13], 2005	4/50 (8) <sup>e</sup>	None	None

**Ins rénale : 11 % des pts (*Santamaria Scand J Infect Dis 2009*)  
15 % des pts (*Goldberg K-1375 ICAAC 2008*)**

# Risk factors associated for colistin-associated nephrotoxicity

P. Rattanaumpawam, Pungprasert, V Thamikitull

*J Infect nov 2010*

**Table 2** Independent risk factors for nephrotoxicity (multivariable analysis)

Variables	Unadjusted OR [95% CI]	Adjusted OR [95% CI]	p-value
Old age (years)	1.01 [1.00-1.03]	1.04 [1.01-1.06]	0.004
Colistin duration (days)	1.12 [1.04-1.19]	1.10 [1.03-1.19]	0.007
Colistin dose			
• Low dose (<3mg/kg/d)	Ref	Ref	<0.001
• Moderate dose (3-5mg/kg/d)	2.20 [1.05-4.74]	3.05 [1.25-7.45]	
• High dose (>5 mg/kg/d)	4.61 [1.62-13.16]	15.3 [3.87-60.6]	
Concomitant vancomycin therapy	2.32 [1.06-5.14]	2.84 [1.21-6.69]	0.02

# Toxicité

- Facteurs de risque de néphrotoxicité

**Au total : toxicité < aminosides**

- hypoalbuminémie
  - association avec AINS
  - association avec rifampicine ?
- Ins rénale réversible en 4 semaines

*Falagas M Int J Antimicrob Agents 2005, Hartzell J CID 2009,  
Kim J JAC 2009, Lee J P-667 ICAAC 2010*

# Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, NY: molecular epidemiology and *in vitro* activity of polymyxin B and other agents



Juillet 2005

Simona Bratu, Pooja Tolaney, Usha Karumudi, John Quale, Mohamad Mooty,  
Satyen Nichani and David Landman\*

**Table 1.** Susceptibility results for 96 isolates of *K. pneumoniae* from 10 Brooklyn, NY hospitals

Antibiotic	Susceptible	Intermediate	Resistant	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	Range
Imipenem	0%	1%	99%	>32	>32	8->32
Meropenem	1%	0%	99%	>32	>32	4->32
Ertapenem	0%	0%	100%	>32	>32	8->32
Cefotetan	59%	18%	23%	16	>64	1->64
Ceftazidime	2%	0%	98%	>32	>32	2->32
Cefepime	40%	30%	30%	16	>32	2->32
Piperacillin/tazobactam	0%	1%	99%	>128	>128	64->128
Gentamicin	61%	6%	33%	2	>16	≤0.25->16
Tobramycin	3%	3%	94%	>16	>16	0.25->16
Amikacin	45%	52%	3%	32	32	0.5->64
Ciprofloxacin	2%	0%	98%	>8	>8	≤0.125->8
Doxycycline	66%	10%	24%	4	>32	1->32
Tigecycline	100%	0%	0%	0.5	1	0.25-2
Rifampicin	4%	7%	89%	16	>16	≤0.25->16
Chloramphenicol	7%	0%	93%	>32	>32	≤1->32
Polymyxin B	91%		9%	2	2	0.5-16

## Pas seulement New-York...

- **Accélération récente de la résistance**
  - ***A. baumannii* 5 à 28 % (Brésil, US, Corée)**
  - ***P. aeruginosa* : 5 à 8 %**
  - ***K. pneumoniae* : 10 à 25 %**

*Johansen JAC 2008, Yau J Infect 2009*

*Adams AAC 2009, Suh AAC 2010*

*Nemec JAC 2010, Bulitta AAC 2010*

*Zarkotou J Clin Microbiol 2010*

*Toth Eur J Clin Microbiol 2010*

Spyros D. Mentzelopoulos  
 Maria Pratikaki  
 Evangelia Platsouka  
 Helen Kraniotaki  
 Dimitris Zervakis  
 Antonia Koutsoukou  
 Serafim Nanas  
 Olga Paniara  
 Charis Roussos  
 Evangelos Giamarellos-Bourboulis  
 Christina Routsis  
 Spyros G. Zakyntinos

## Prolonged use of carbapenems and colistin predisposes to ventilator-associated pneumonia by pandrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*



Jun 2007

**Table 3** Factors significantly associated with infection due to pandrug-resistant *P. aeruginosa* in pandrug-resistant *P. aeruginosa* cases and controls (univariate analysis) (*PDR* pandrug-resistant, *CI* confidence interval)

	Cases ( <i>n</i> =5)	Controls ( <i>n</i> =20)	Odds ratio	95% CI	<i>p</i>
Carbapenem use > 20 days and colistin use > 13 days <sup>a</sup>	4 (80%)	1 (5%)	76.0	3.9–1487.5	0.004
> 78 open suction procedures 6–26 Sept. 2005	4 (80%)	4 (20%)	16.0	1.4–185.4	0.03
Carbapenem use > 20 days <sup>b</sup>	4 (80%)	5 (25%)	12.0	1.1–134.1	0.04

<sup>a</sup> Also identified as the sole independent predictor of PDR *P. aeruginosa* infection by binary, stepwise logistic regression results, with an identical odds ratio, 95% CI, and *p* value

<sup>b</sup> Considered a confounder

# Résistance à la colimycine

- **Facteur de risque**
  - **exposition : colistine, monobactam, antifongiques**  
*Matthaiou CCM 2008, Finkel D ICAAC 2010*
  - **traitement prolongé** | **carbapénèmes > 20 j**  
| **colimycine > 13 j**  
*Mentzelopoulos ICM 2007*
- **Recroissance *in vitro* de certaines souches, alors que concentration plasmatique > 64 CMI**  
*Poudyal JAC 2008*

**Son utilisation est-elle optimale ?**

# Risk factors associated with the isolation of colistin-resistant Gram-negative bacteria: A matched case-control study



2008; 36:807

Dimitrios K. Matthaiou, MD; Argyris Michalopoulos, MD, FCCP; Petros I. Rafailidis, MD, MRCP; Drosos E. Karageorgopoulos, MD; Vassiliki Papaioannou, MD; Georgia Ntani, BSc; George Samonis, MD, PhD; Matthew E. Falagas, MD, MSc, DSc

- **Etude cas contrôle**
- **41 patients avec un pathogène coli-R (*A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*)**
- **Monovariée**
  - Age, VM, durée d'hospitalisation, chirurgie, exposition colistine, exposition monobactam, exposition CSP
- **Multivariée: utilisation colistine**
  - **Nécessité utilisation judicieuse et aux bonnes posologies**

# In vitro pharmacodynamics of colistin against multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*

Anima Poudyal, Benjamin P. Howden, Jan M. Bell, Wei Gao, Roxanne J. Owen, John D. Turnidge, Roger L. Nation and Jian Li



15 oct 2008

- **22 souches de *K. pneumoniae* multi-R dont 6 souches colistine-R (CMI  $\geq$  32 mg/l)**
- **Sur les 16 souches sensibles : hétérorésistance à la colistine dans 15 cas**
- **Bactéricidie rapide +++**  
**Peu ou pas d'EPA**  
**(recroissance pour certaines souches alors que concentration plasmatique  $>$  64 x CMI)**

**Pose le problème de la monothérapie à la colistine et de l'intervalle prolongée entre 2 injections**

# Quelle posologie ?

## Recommandations actuelles (en 2 à 4 injections)

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

→ pour 70 kg

# Quelle posologie ?

## Recommandations actuelles (en 2 à 4 injections)

		<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

# Quelle posologie ?

## Recommandations actuelles (en 2 à 4 injections)

		<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**

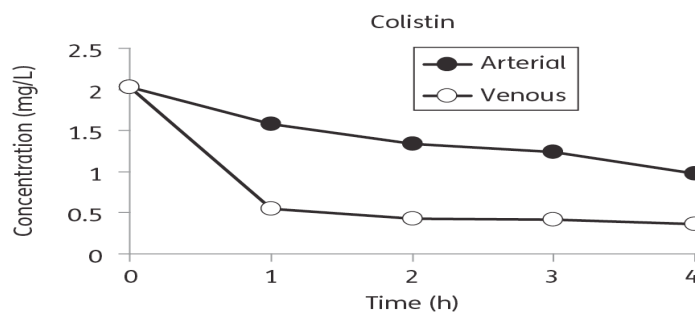
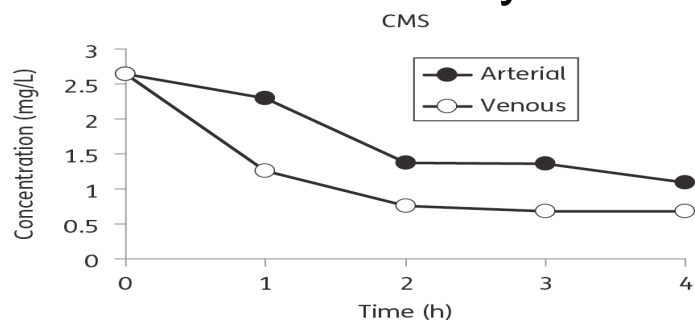
Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose journalière	Fréquence d'administration = Nombre d'administrations journalières
> 30	75 000 à 150 000 <u>UI/kg/j</u>	<u>en 1 à 3 administrations journalières</u>
10 - 30	<u>30 000 à 50 000 UI/kg</u>	Toutes les 12 à 18 h
< 10	<u>30 000 à 50 000 UI/kg</u>	Toutes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

# ...et l'insuffisance rénale ?



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

## Hémodialyse



**En contradiction avec le RCP**  
*Marchand JAC 2010*

## EER continue

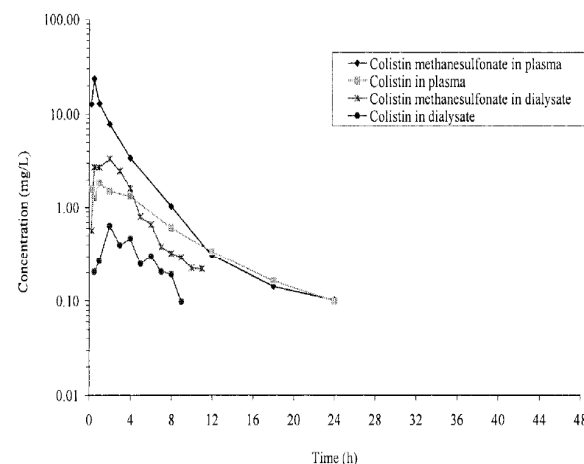


FIG. 1. Concentrations of CMS and colistin in plasma and dialysate after CMS administration (150 mg/48 h) on day 44. Concentrations in plasma and dialysate were not quantifiable beyond 24 h and 9 to 11 h, respectively.

**Absence de données dans le RCP**  
*Li JAC 05*

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

- **Meilleur paramètre prédictif de l'efficacité :**  
**AUC/CMI** (*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, dès la 1ère injection**

Comparison of once-, twice- and thrice-daily dosing of colistin on antibacterial effect and emergence of resistance: studies with *Pseudomonas aeruginosa* in an *in vitro* pharmacodynamic model

Phillip J. Bergen<sup>1</sup>, Jian Li<sup>1</sup>, Roger L. Nation<sup>1\*</sup>, John D. Turnidge<sup>2</sup>, Kingsley Coulthard<sup>3,4</sup>  
and Robert W. Milne<sup>4</sup>

Object  
aerugin  
tin dos

Method  
4.5 or  
investi  
killing

Result  
substa  
tive of  
7.46 log  
mens  
regime

were far below that of the growth control (11.9 log<sub>10</sub> CFU/mL); hence CFU could not be measured effectively due to the substantial killing.

PK de la mucoviscidose avec 1/2 vie de 4 h  
pris pour le modèle



Posologie journalière plutôt répartie en  
3 injections de 1 h par jour

Résultats identique si patients de réa ???  
(1/2 vie 10 à 20 h)

domonas  
ree colis-

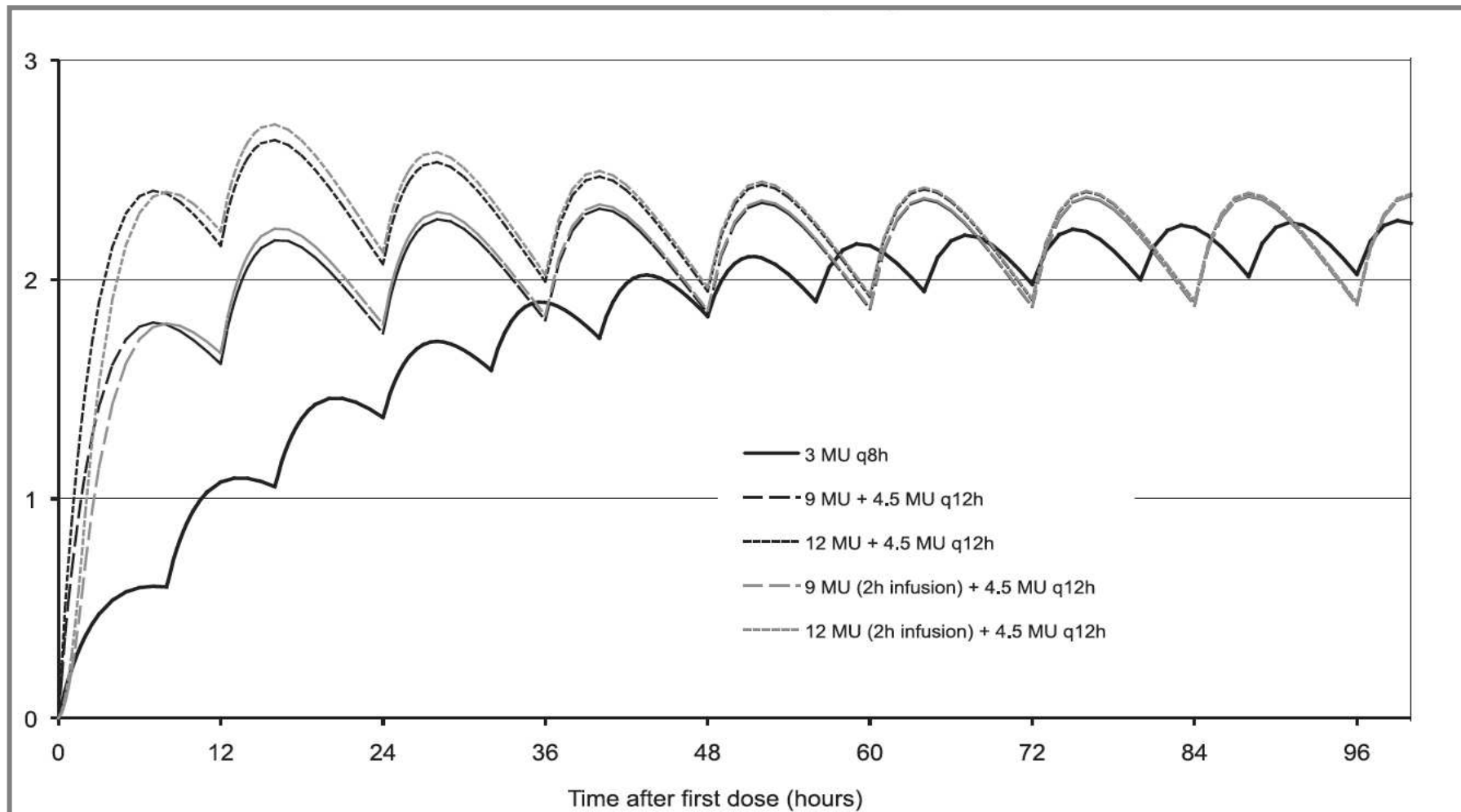
max of 3.0,  
ince were  
under the  
egimens.

IC 27853,  
irrespec  
h control  
(.48) regi-  
8 hourly  
0 cfu/mL)

**Conclusions:** No difference in overall bacterial kill was observed when the recommended maximum daily dose was administered at 8, 12 or 24 h intervals. However, the 8 hourly regimen appeared most effective at minimizing emergence of resistance.

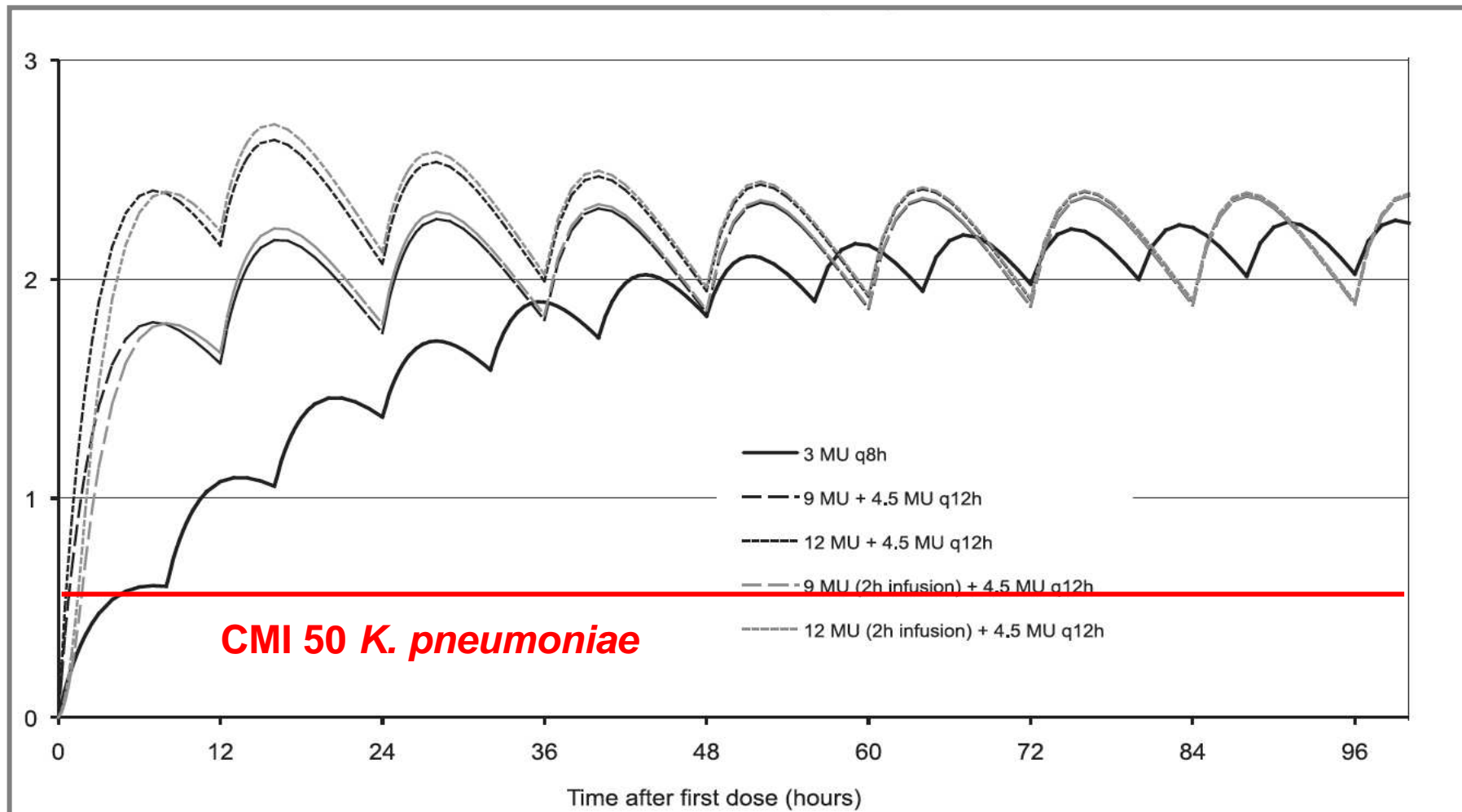
# Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria<sup>∇†</sup>

D. Plachouras,<sup>1\*</sup> M. Karvanen,<sup>2</sup> L. E. Friberg,<sup>3</sup> E. Papadomichelakis,<sup>4</sup> A. Antoniadou,<sup>1</sup> I. Tsangaris,<sup>4</sup> I. Karaiskos,<sup>1</sup> G. Poulakou,<sup>1</sup> F. Kontopidou,<sup>1</sup> A. Armaganidis,<sup>4</sup> O. Cars,<sup>2</sup> and H. Giamarellou<sup>1</sup>



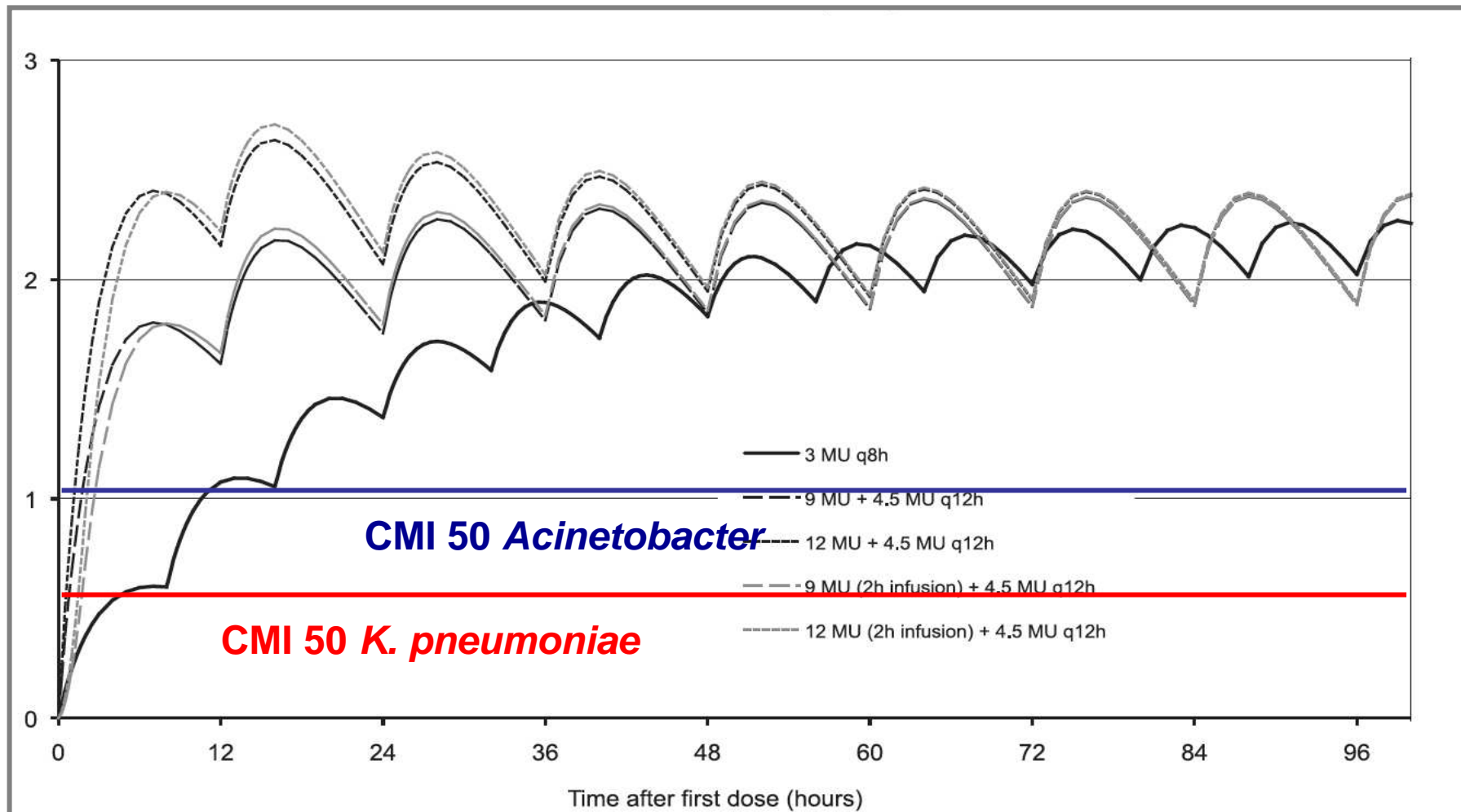
# Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria<sup>∇†</sup>

D. Plachouras,<sup>1\*</sup> M. Karvanen,<sup>2</sup> L. E. Friberg,<sup>3</sup> E. Papadomichelakis,<sup>4</sup> A. Antoniadou,<sup>1</sup> I. Tsangaris,<sup>4</sup> I. Karaiskos,<sup>1</sup> G. Poulakou,<sup>1</sup> F. Kontopidou,<sup>1</sup> A. Armaganidis,<sup>4</sup> O. Cars,<sup>2</sup> and H. Giamarellou<sup>1</sup>



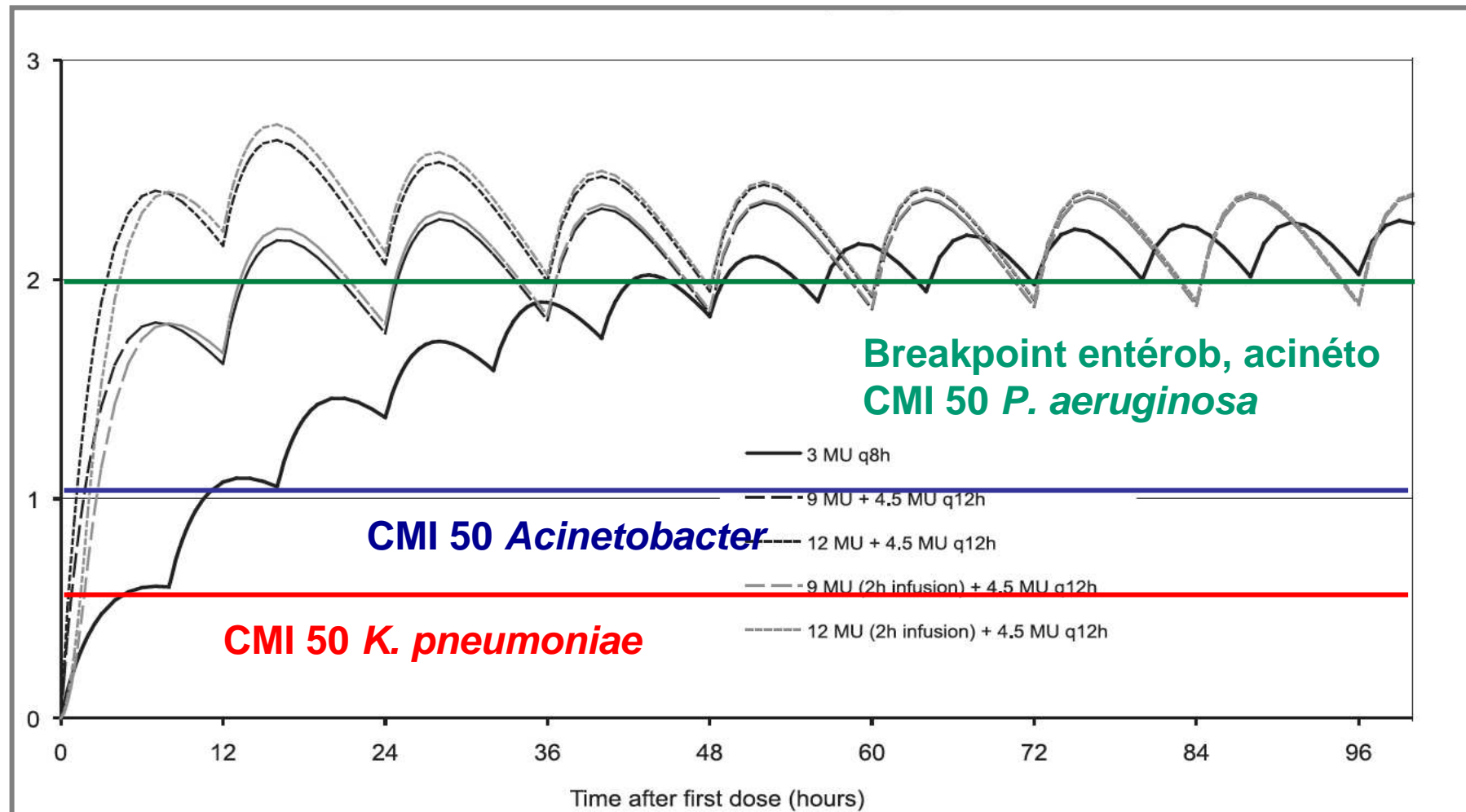
# Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria<sup>∇†</sup>

D. Plachouras,<sup>1\*</sup> M. Karvanen,<sup>2</sup> L. E. Friberg,<sup>3</sup> E. Papadomichelakis,<sup>4</sup> A. Antoniadou,<sup>1</sup> I. Tsangaris,<sup>4</sup> I. Karaiskos,<sup>1</sup> G. Poulakou,<sup>1</sup> F. Kontopidou,<sup>1</sup> A. Armaganidis,<sup>4</sup> O. Cars,<sup>2</sup> and H. Giamarellou<sup>1</sup>



# Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria<sup>∇†</sup>

D. Plachouras,<sup>1\*</sup> M. Karvanen,<sup>2</sup> L. E. Friberg,<sup>3</sup> E. Papadomichelakis,<sup>4</sup> A. Antoniadou,<sup>1</sup> I. Tsangaris,<sup>4</sup> I. Karaiskos,<sup>1</sup> G. Poulakou,<sup>1</sup> F. Kontopidou,<sup>1</sup> A. Armaganidis,<sup>4</sup> O. Cars,<sup>2</sup> and H. Giamarellou<sup>1</sup>



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

### **Nombreuses synergies**

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

# Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, NY: molecular epidemiology and *in vitro* activity of polymyxin B and other agents



Simona Bratu, Pooja Tolaney, Usha Karumudi, John Quale, Mohamad Mooty, Satyen Nichani and David Landman\*

Juillet 2005

## Results of time-kill studies against 16 isolates of Carbapenem-resistant *K. pneumoniae*

Antibiotique	No with decrease > 3 log cfu/ml
Imipenem + Rifampicine	0/16
Tigecycline	2/16
Polymyxine B	7/16
Polymyxine B + Imipenem	11/16
Polymyxine B + Rifampicine	15/16

## *P. aeruginosa*: polymyxine et associations

Auteurs	N			% synergie	
<b>Landman</b> <i>JAC, 2005</i>	<b>23</b>	<b>Polymyxine B</b>	<b>Azythromycine</b>	<b>50</b>	
		<b>Polymyxine B</b>	<b>Imipénème</b>	<b>80</b>	
		<b>Polymyxine B</b>	<b>Rifampicine</b>	<b>90</b>	

Auteurs	N			synergie	
<b>Pankuch</b> <i>AAC, 2008</i>	<b>51</b>	<b>Meropénème</b>	<b>Ciprofloxacine</b>	<b>34/51</b>	
		<b>Méropénème</b>	<b>Colistine</b>	<b>13/51</b>	

## *Acinetobacter baumannii*: colistine et associations

Auteurs	N			% synergie	
<b>Hogg</b> <i>JAC, 1998</i>	<b>13 (rif R)</b>	<b>colistine</b>	<b>rifampicine</b>	<b>85</b>	
<b>Timurkaynak</b> <i>AAC, 2006</i>	<b>5</b>	<b>colistine</b>	<b>rifampicine</b>	<b>80</b>	
		<b>colistine</b>	<b>meropénème</b>	<b>60</b>	
		<b>colistine</b>	<b>azithromycine</b>	<b>60</b>	
<b>Li,</b> <i>CID, 2007</i>	<b>8</b>	<b>colistine</b>	<b>rifampicine</b>	<b>100</b>	

Auteurs	N			synergie	
<b>Pankuch</b> <i>AAC, 2008</i>	<b>52</b>	<b>Meropénème</b>	<b>Ciprofloxacine</b>	<b>18/52</b>	
		<b>Colistine</b>	<b>Méropénème</b>	<b>49/52</b>	

## ***Acinetobacter* et autres associations**

<b>Tan,</b> <i>JAC, 2007</i>		colimycine	minocycline	synergie	
<b>Kroeger,</b> <i>AAC, 2007</i>		colimycine	ceftazidime	synergie+ prévention recroissance	
<b>Manikal,</b> <i>CID, 2000</i>	24, IMI-R	polymyxine	meropénème	synergie	
			azithromycine	synergie	
<b>Levin,</b> <i>CMI, 2002</i>		sulbactam	ampicilline	synergie	
<b>Karageog o poulos,</b> <i>Lancet ID, 2008</i>		sulbactam	carbapénème	synergie	
			céfépime	synergie	
<b>Principe,</b> <i>ACMA, 2009</i>		tigecycline	levofloxacine	synergie	

*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*  
résistants aux carbapénèmes, et association avec les  
polymyxines

- **Bactéricidie 100% : 3 log de chute en 24h(¼ CMI pour chaque AB)**

Souches Rifampicine et doripénème R	Poly B- Doripénème	Poly B- rifampicine	Doripénème- rifampicine	Poly B Rifampicine Doripénème
<i>K. pneumoniae</i>	1/5	1/5	2/5	4/5
<i>A. baumannii</i>	1/5	2/5	2/5	3/5
<i>P. aeruginosa</i>	1/5	1/5	1/5	5/5
<i>E. coli</i>	4/5	2/5	1/5	5/5
<i>Urban et al. Antimicrob Agents Chemother, 2010</i>				<b>17/20</b>

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

### **Nombreuses synergies**

- $\beta$ -lactamines (ceftazidime ++)
- Rifampicine *Gunderson BW AAC2003, Rynn C CMI 1999*  
*Kroeger LA AAC 2003, Cirioni O AAC 2003*
- Cyclines *Bratu R 2005*  
*Timurkaynak F Int J Antimicrob Agents 2006*

**Pour certaines souches  
la coli restaure la sensibilité aux pénèmes**

*Ullman ICAAC 2009, Souli AAC 2009, Lim TP ICAAC 2010*  
*Srisupha-Olarn ICAAC 2010, Pankey ICAAC 2010*

## Restauration sensibilité des pénèmes

**7 souches de *P. aeruginosa* multi-résistantes  
(CMI aux carbapénèmes >16 µg/ml)**

- **Pré-exposition à colistine (4-24 µg/ml) pdt 30 min**
- **6/7 souches ont récupéré une sensibilité aux carbapénèmes (CMI ≤4 µg/ml)**
- **Action sur la paroi bactérienne ?**

*Ullman ICAAC 2009*

**En pratique → tester les associations**

# Comment traiter une souche colimycine - R ?

## *K. Pneumoniae* métallo- $\beta$ lactamase +

- 16 souches Imi R, Coli S

Association IMI / COLI

Synergie: 50 %

Indifférence: 50 %

- 15 souches Imi R, Coli R

Association IMI / COLI

Synergie: 13%

Antagonisme: 55%

Indifférence: 31 %

# Comment traiter une souche colimycine - R ?

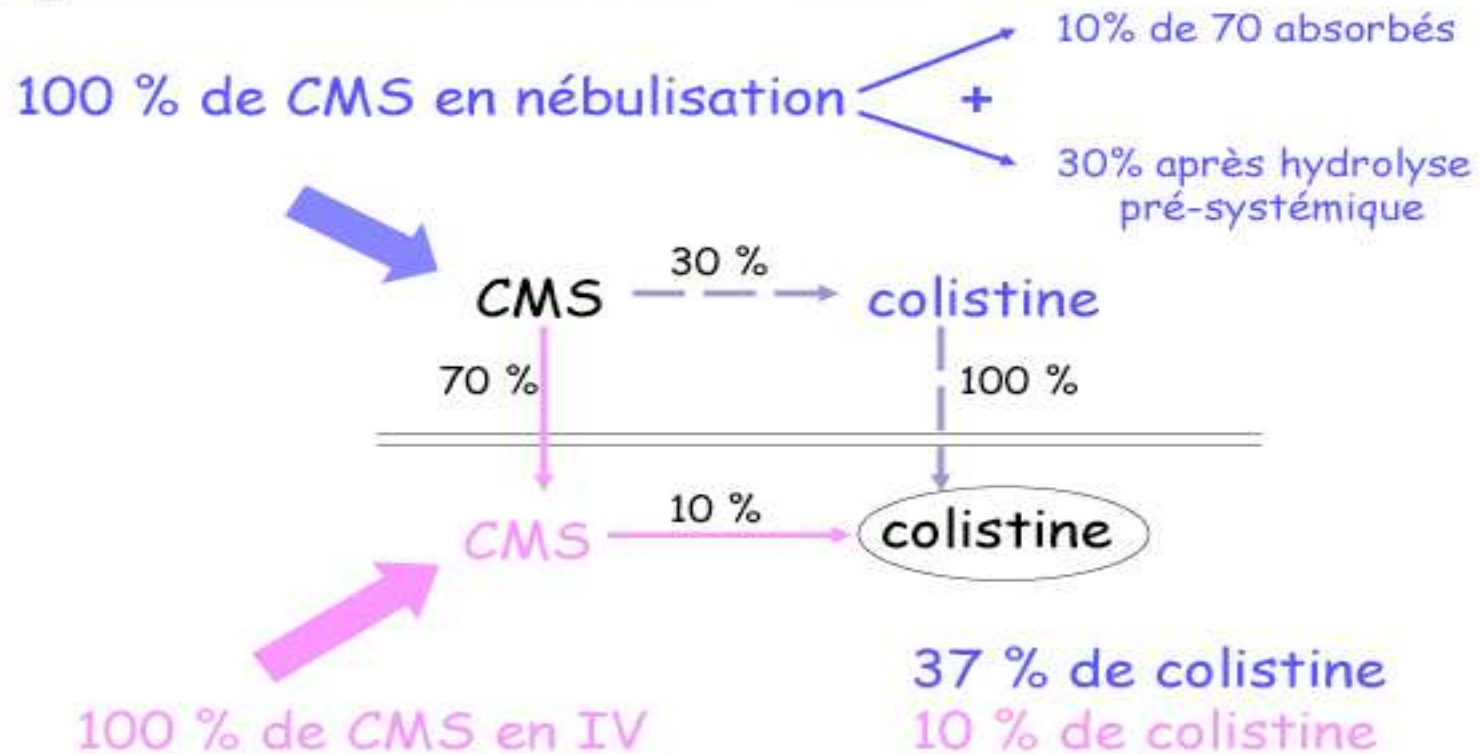
## Autres options à tester

- Tigécycline
- Intérêt de la fosfomycine ?
- Ampicilline-sulbactam/colimycine
- Levofloxacin/céfépime
- Levofloxacin/tigécycline
- Rifampicine/céfépime
- Rifampicine/tigécycline
- Céfépime/tigécycline
- Doripénème/tigécycline/colistine
- ...

*Principe ACMA 2009  
Giamarellou Drugs 2009  
Dorobisz ICAAC 2010  
Lim ICAAC 2010  
Pierre CMI 2010  
Falagas LID 2010*

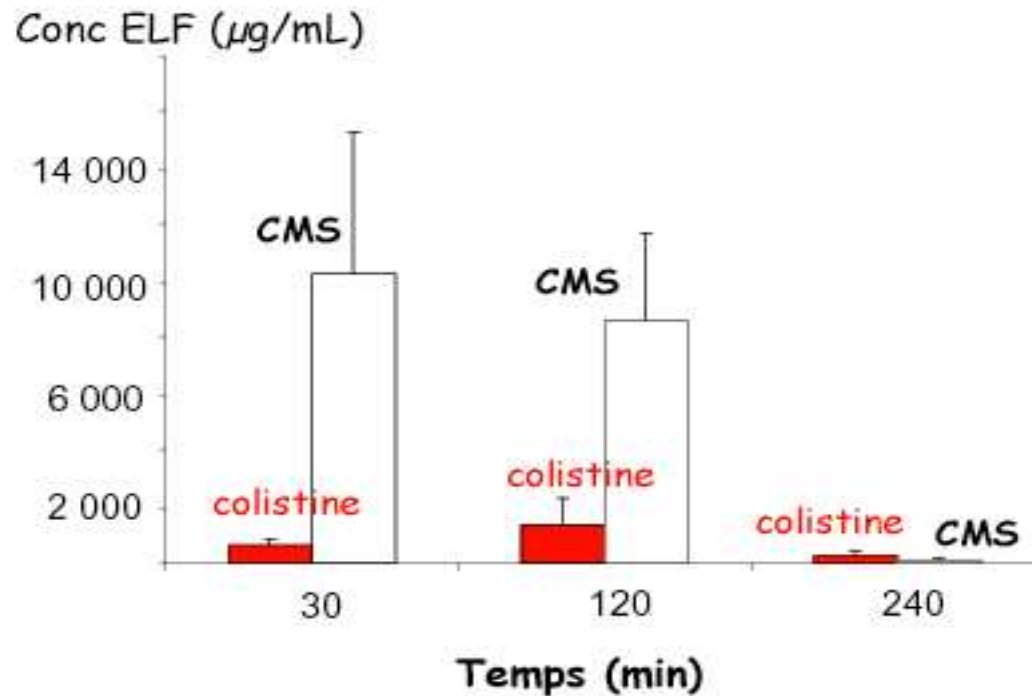
...

# Colimycine inhalée



# Colimycine inhalée

Concentrations de CMS et de Colistine dans l'ELF  
(CMS 15 mg/Kg nébulisé)



# Colimycine inhalée

Qin Lu  
Cassio Girardi  
Mao Zhang  
Belaïd Bouhemad  
Kamel Louchahi  
Olivier Petitjean  
Frédéric Wallet  
Marie-Helene Becquemin  
Gilles Le Naour  
Charles-Hugo Marquette  
Jean-Jacques Rouby

**Nebulized and intravenous colistin  
in experimental pneumonia caused  
by *Pseudomonas aeruginosa***

ICM 2010

Efficacité démontrée  
chez le porcelet

**Aerosolized colistin as adjunctive treatment  
of ventilator-associated pneumonia due to  
multidrug-resistant Gram-negative bacteria:  
A prospective study** ☆

Argyris Michalopoulos<sup>a,\*</sup>, Dimitrios Fotakis<sup>a</sup>, Simona Vartzili<sup>a</sup>,  
Christodoulos Vletsas<sup>a</sup>, Sylvia Raftopoulou<sup>a</sup>,  
Zefi Mastora<sup>a</sup>, Matthew E. Falagas<sup>b,c</sup>

Respir Med 2009

Prospectif, observationnel  
60 pts avec coli inhalée  
+ ATB IV chez 57 pts  
Guérison 83 %

**Inhaled colistin as adjunctive therapy to intravenous colistin for the  
treatment of microbiologically documented ventilator-associated  
pneumonia: a comparative cohort study**

I. P. Korbila<sup>1</sup>, A. Michalopoulos<sup>1,2</sup>, P. I. Rafailidis<sup>1,3</sup>, D. Nikita<sup>4</sup>, G. Samonis<sup>5</sup> and M. E. Falagas<sup>1,3,6</sup>

CMI 2010

Rétrospectif  
- 78 pts coli IV + inhalée  
- 43 pts coli IV seule  
Coli inhalée : Facteur  
indépendant de guérison  
Pas ≠ de mortalité

# Aerosolized plus Intravenous Colistin versus Intravenous Colistin Alone for the Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia: A Matched Case-Control Study

CID 2010; 51 :1238

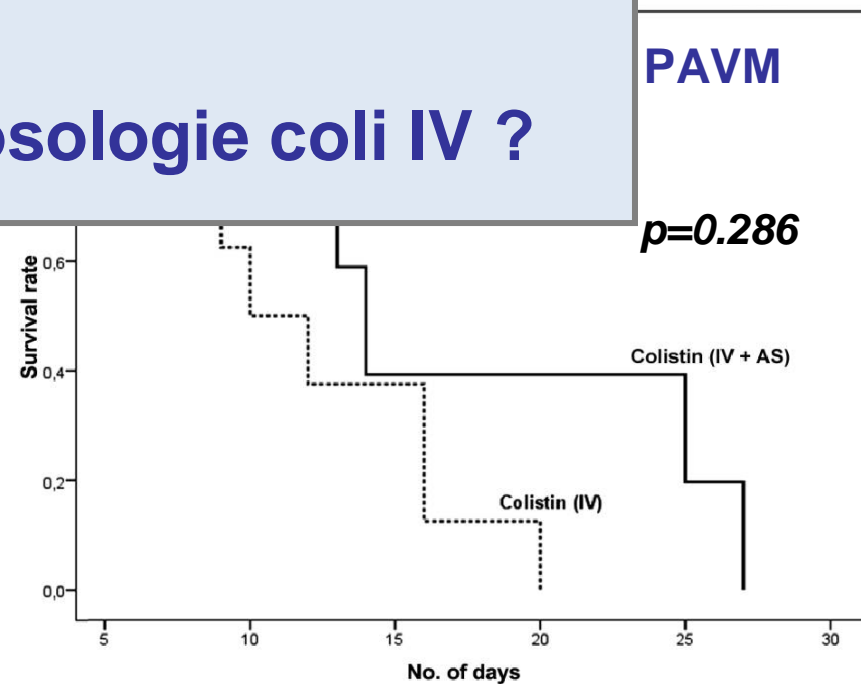
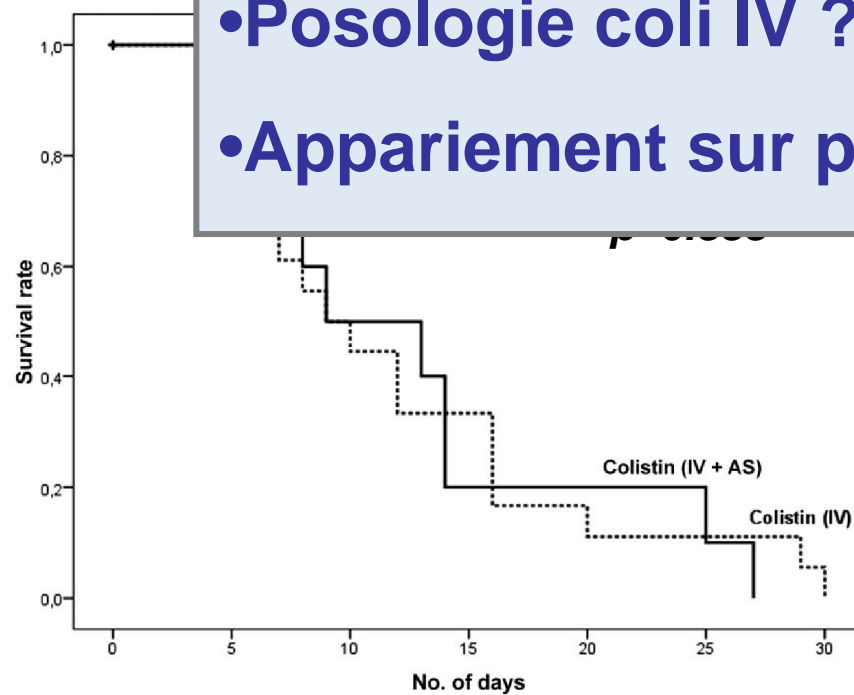
Diamantis P. Kofteridis,<sup>1</sup> Christina Alexopoulou,<sup>2</sup> Antonios Valachis,<sup>1</sup> Sofia Maraki,<sup>3</sup> Dimitra Dimopoulou,<sup>1</sup> Dimitrios Georgopoulos,<sup>2</sup> and George Samonis<sup>1</sup>

## Etude cas contrôlé

- PAV
- Coli
- A

Limites méthodologiques +++

- Posologie coli IV ?
- Appariement sur posologie coli IV ?



PAVM

# Randomized controlled trial of nebulized colistimethate sodium as adjunctive therapy of ventilator-associated pneumonia caused by Gram-negative bacteria

JAC 2010; 65: 2645

Pinyo Rattanaumpawan, Jintana Lorsutthitham, Puangpaka Ungprasert, Nasikarn Angkasekwinaï and Visanu Thamlikitkul\*

## Etude randomisée ouverte,

- 100 PAVM à BGN
- ATB IV variable
- Aérosol/12 h : NaCl vs 2,5 MUI CMS

**Table 2.** Clinical and microbiological outcomes of the study patients

	CMS group (n=51)	NSS group (n=49)	% Risk difference (95% CI)	Risk ratio (95% CI)	P value
28 day clinical outcome					
favourable outcome	51.0%	53.1%	-2.1% (-22%-18%)	0.96 (0.66-1.40)	0.84
death due to VAP	39.2%	36.7%	2.5% (-17%-22%)	1.07 (0.65-1.76)	0.80
overall mortality	43.1%	40.8%	2.3% (-17%-22%)	1.06 (0.67-1.68)	0.81
Favourable microbiological outcome	60.9%	38.2%	22% (3%-41%)	1.57 (1.03-2.37)	0.03

**Bronchospasme : aérosol coli 8 % vs placebo 0**

## **Colistimethate (marketed as Coly-Mycin M and generic products) Information**

**FDA ALERT [6/28/2007] - FDA is investigating the possible connection between the use of a liquid solution of colistimethate that was premixed for inhalation with a nebulizer and the death of a patient with cystic fibrosis (CF). The drug was prepared by a pharmacy and dispensed as prescribed in premixed unit dose ready-to-use vials. Colistimethate is used to treat *Pseudomonas aeruginosa* infections in the respiratory tract of patients with CF. Colistimethate is FDA approved for intravenous or intramuscular injection; it is not FDA approved for use as a liquid to be inhaled via nebulizer. However, in treating CF patients with *Pseudomonas* infections, colistimethate is often mixed with sterile water to form a solution just prior to inhalation via nebulizer. After mixing with sterile water and a buffer, colistimethate undergoes spontaneous hydrolysis to the bioactive form colistin. A component of colistin, polymyxin E1, is toxic to lung tissue. Premixing colistimethate into an aqueous solution and storing it for longer than 24 hours results in increased concentrations of colistin in solution, increasing the potential for lung toxicity.**

# Colimycine inhalée

Amar Safdar

ICM 2010

**Feasibility of aerosolized colistin in the era of escalating drug-resistant *Pseudomonas* pneumonia: pressing need for validation clinical trials**

**Seule : pas de données  
Intérêt (possible) en adjuvant ?**

# Pharmacokinetics (PK) of Different Brands of Colistin Methanesulfonate (CMS) in Rats

*H. HE, J. C. LI, J. JACOB, G. CHEN, H. J. LEE, B. T. TSUJI, R. L. NATION, J. LI*

A1-662 ICAAC 2010

- 4 présentations différentes de CMS  
Contenance en CMS  $\approx$  identique
- Pharmacocinétique : 4 rats/bras  
CMS = 28,1 mg/kg IV bolus

# Pharmacokinetics (PK) of Different Brands of Colistin Methanesulfonate (CMS) in Rats

*H. HE, J. C. LI, J. JACOB, G. CHEN, H. J. LEE, B. T. TSUJI, R. L. NATION, J. LI*

A1-662 ICAAC 2010

- 4 présentations différentes de CMS  
Contenance en CMS  $\approx$  identique
- Pharmacocinétique : 4 rats/bras, CMS = 28,1 mg/kg
- CMS
  - clearance :  $8.30 \pm 1.50 \rightarrow 9.13 \pm 0.49$  ml/min/kg
  - VD :  $0.29 \pm 0.01 \rightarrow 0.36 \pm 0.11$  l/kg
  - 1/2 vie terminale :  $21.9 \pm 1.02 \rightarrow 29.2 \pm 4.24$  min
  - AUC<sub>(0-180 min)</sub> : pas de  $\neq$  significative ( $p=0.58$ )
- Colimycine
  - AUC<sub>(0-180min)</sub> :  $40 \pm 10.6 \rightarrow 77.8 \pm 9.54$  mg/min ( $p=0.0004$ )
- Ratio AUC coli/AUC CMS :  $1.68 \pm 0.35 \rightarrow 3.29 \pm 0.43$  %

Rendement en colistine des présentations de CMS variable (> 2 fois), malgré bioéquivalence NS (forme IV)  
Nécessité +++ d'une harmonisation internationale

## **Au total**

- **Molécule de recours**  
**Beaucoup de questions sans réponse**  
**Un ATB comme aucun autre**  
**Difficile à utiliser**
- **Probable évolution de l'optimisation des modalités de prescription**
- **Ne pas galvauder son utilisation**  
**Emergence de résistance**  
**Pb utilisation en monothérapie**  
**Pb utilisation en DDS +++**