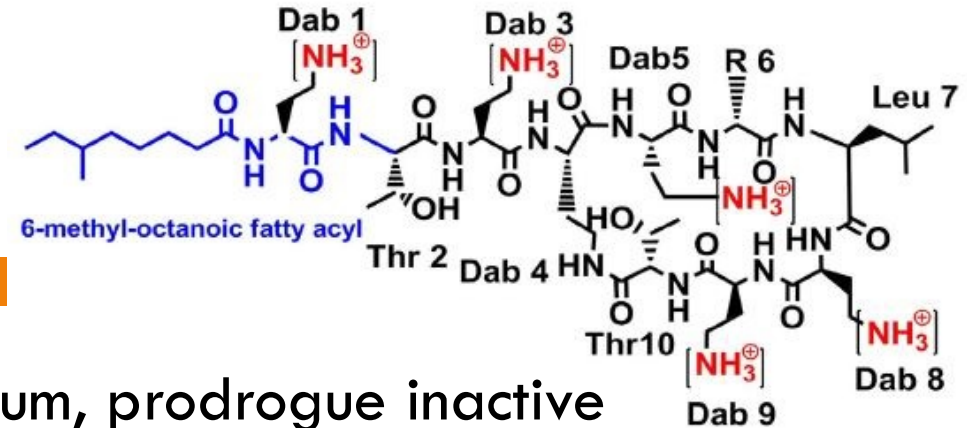


COLIMYCINE ET BMR : POUR

ESTEVE Clémentine (interne)

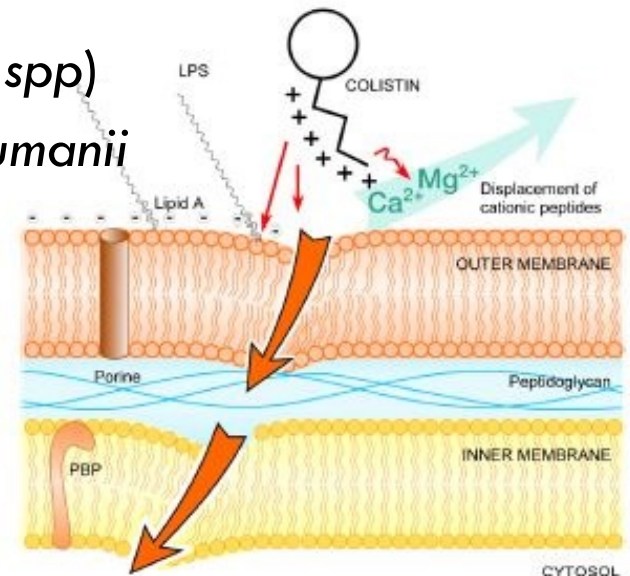
G5 Nancy 19/10/2018

Colimycine



En France = Colismethate sodium, prodrogue inactive

- Lipopeptide isolé de *Paenibacillus polymyxa* (1950)
Dépolarisation membrane externe des BGN
 - ▣ Mode d'action unique = pas de résistance croisée !
- Spectre utile : BGN aérobies dont BMR
 - ▣ Entérobactéries (sauf *Proteus spp*, *Providencia spp*, *Serratia spp*)
 - ▣ *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*
 - ▣ Breakpoint EUCAST 2018 = 2



Karaiskos et al. Colistin: still a lifesaver for the 21st century?
Expert Opinion Drug Metabolism & Toxicology 2016

Colimycine

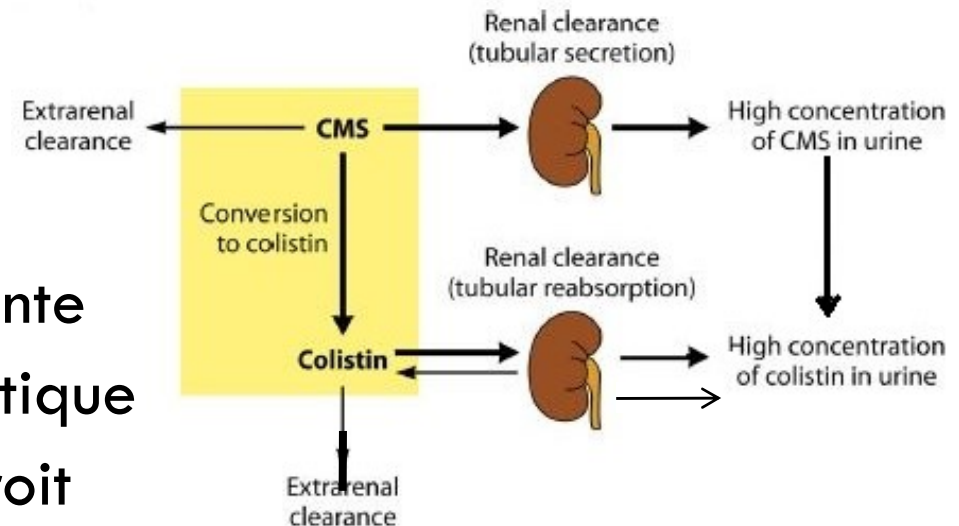
En France = Colismethate sodium, prodrogue inactive

□ PK :

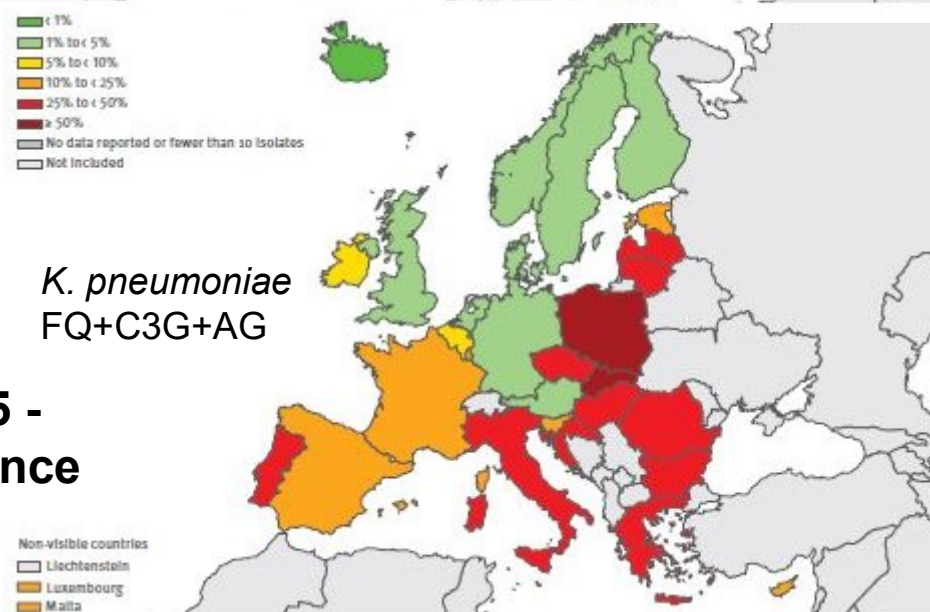
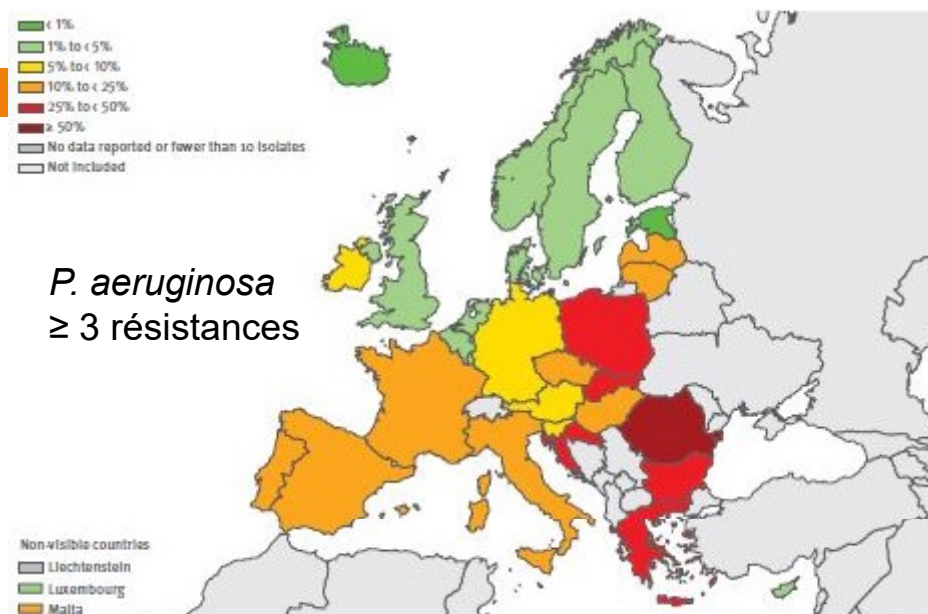
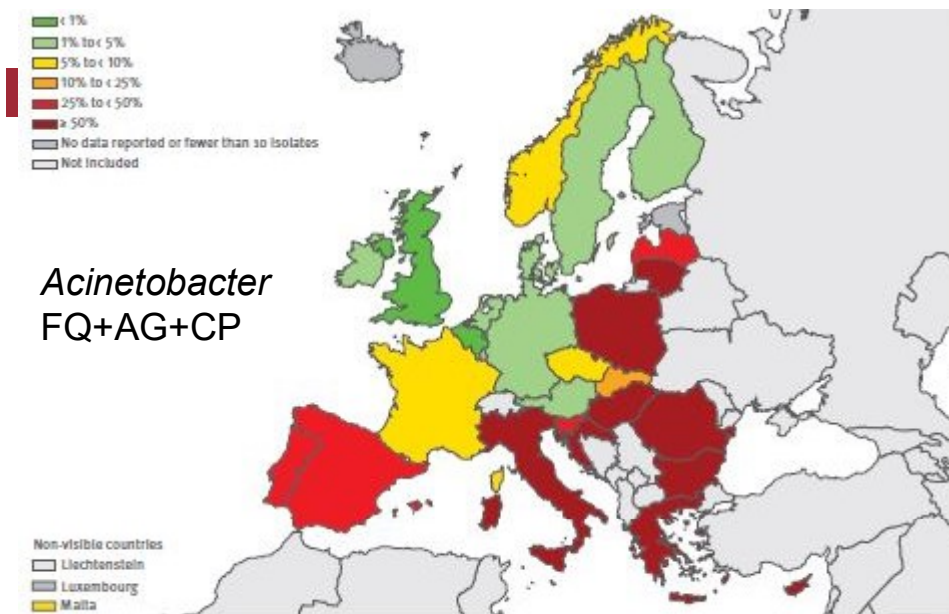
- Conversion en colistine (forme active, polymyxine E)
- Elimination rénale ...

□ PD :

- Bactéricidie puissante
Concentration dépendante
- Peu d'effet post antibiotique
- Index thérapeutique étroit

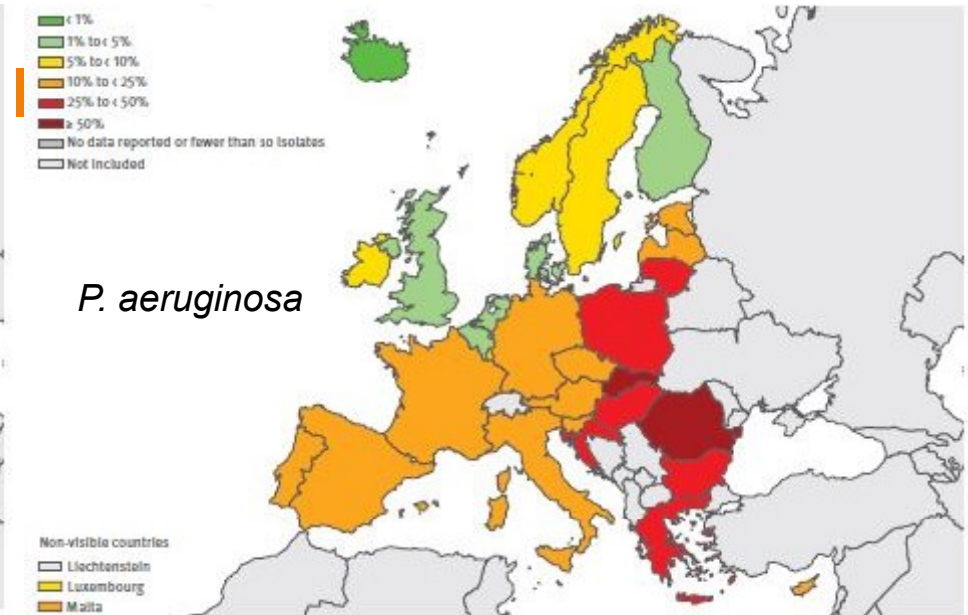
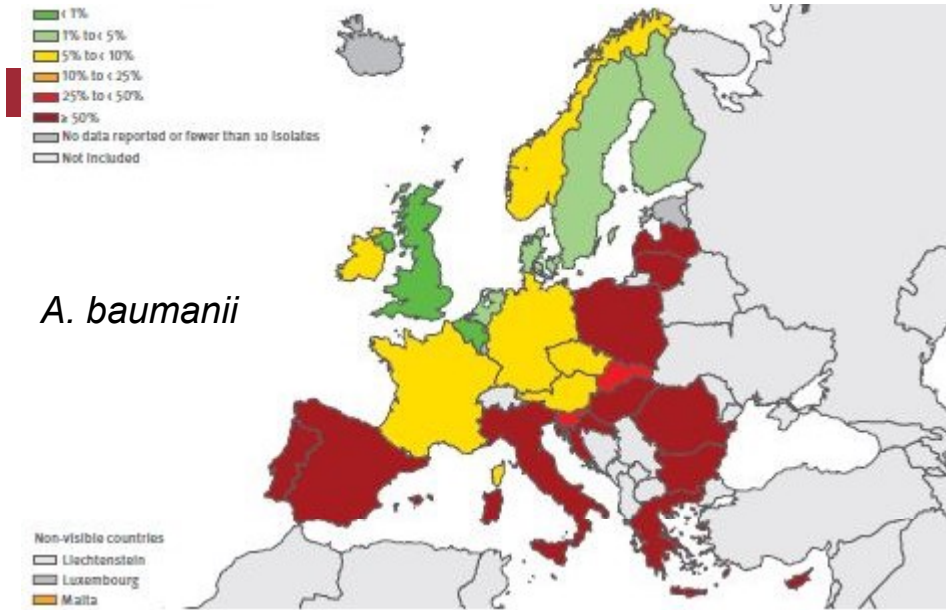


L'ère des « bad bugs, no drugs »

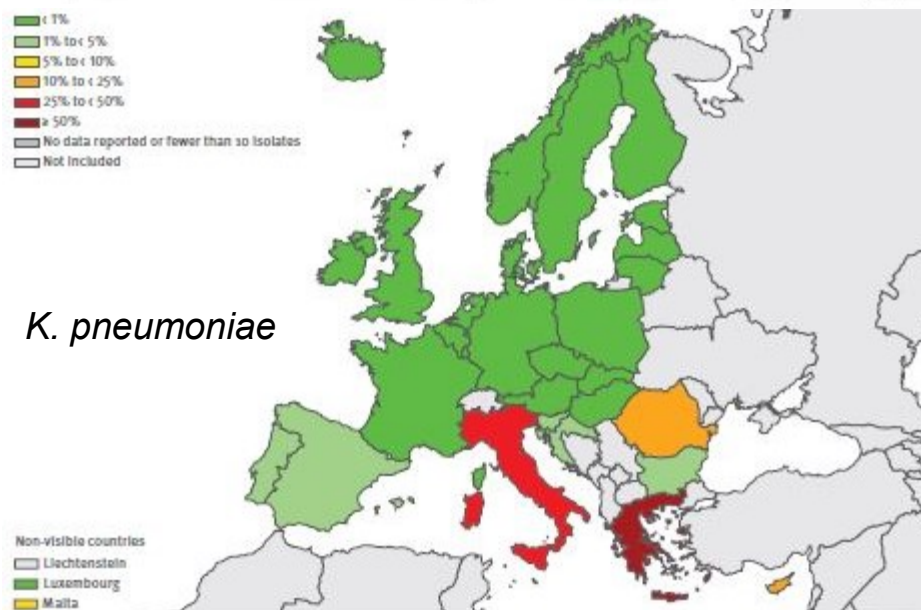


**ECDC 2015 -
Multi-résistance**

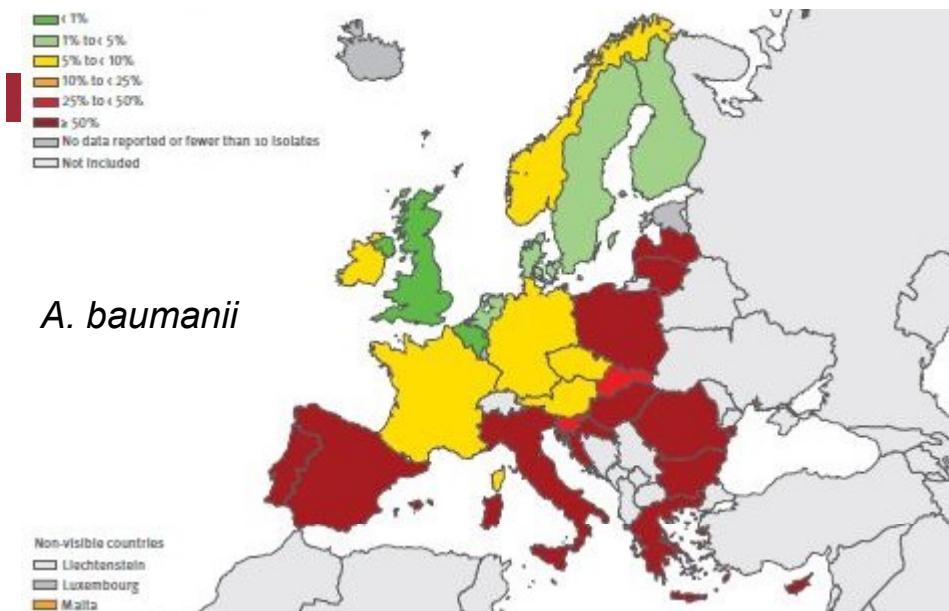
L'ère des « bad bugs, no drugs »



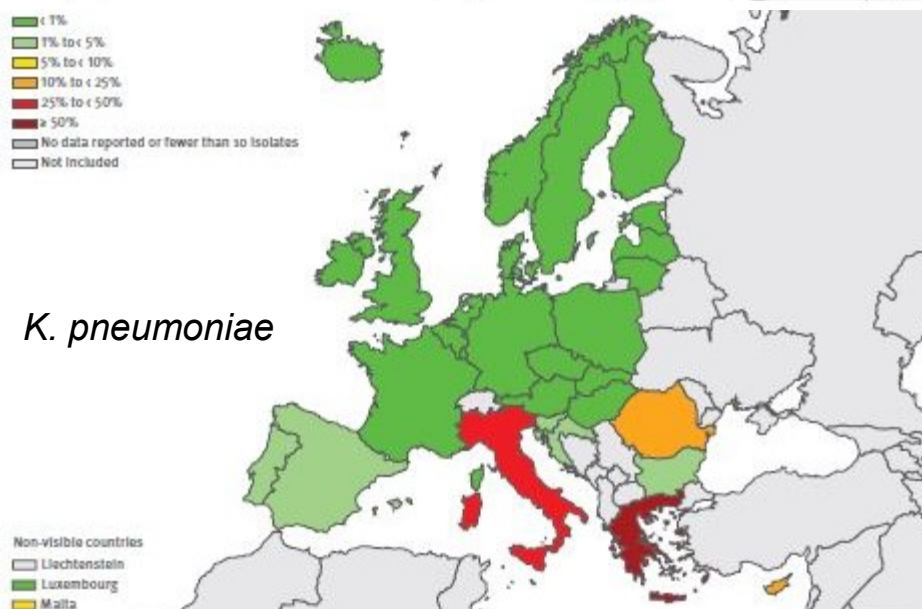
**ECDC 2015 -
Résistance
aux pénems**



L'ère des « bad bugs, no drugs »



**ECDC 2015 -
Résistance
aux pénems**



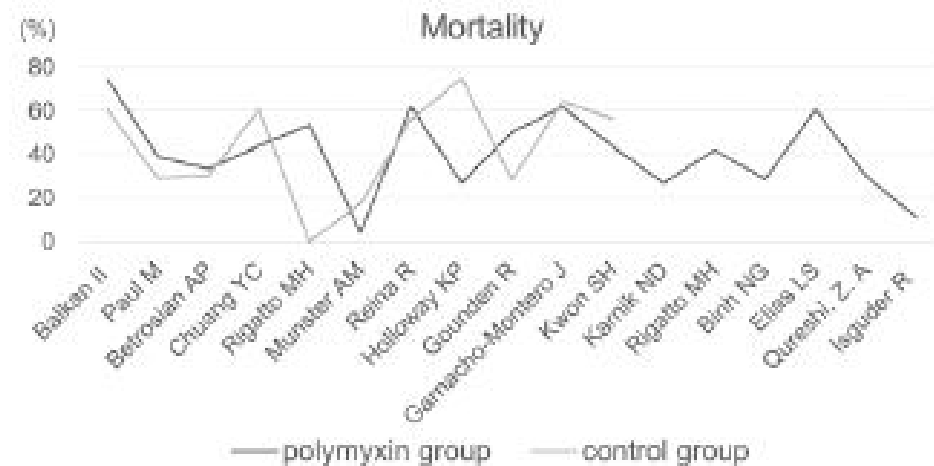
COLIMYCINE	Taux de résistance
<i>E. coli</i> (6)	1%
<i>K. pneumoniae</i> (5)	9%
<i>A. baumannii</i> (25)	4%
<i>P. aeruginosa</i> (21)	0,8%

ECDC 2015

Efficacité

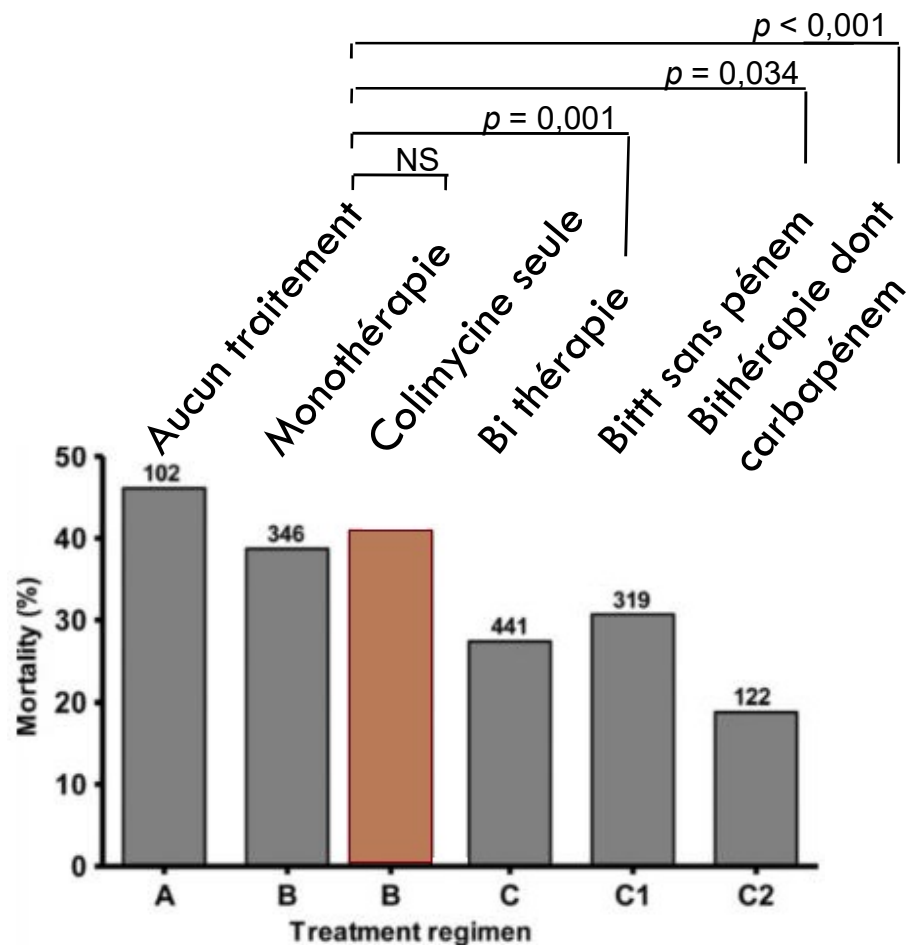
- Réponse clinique vs. BGN multi-résistants $\approx 75\%$
 - ▣ *Dalfino et al. CID 2015* – prospective observationnelle : eff 77%
 - 50% PAVM, 40% bactériémies (patients réa / SI)
 - 50% *A. baumannii*, 35% *K. pneumoniae*, 10% *P. aeruginosa*
 - ▣ *Paul et al. Lancet 2018* - RCT Coli (79%) vs. Coli+Méro (73%)
 - 90% bactériémies + PNP nosocomiales
 - $\frac{3}{4}$ *A. baumannii*, 20% EPC, 5% *P. aeruginosa*

- Dose dépendante
 - ▣ Succès clinique OR 3,4
Gibson et al. AAC 2016
- Synergique ?
Lenhard et al. IJAA 2016
 - ▣ Diminue les limites PKPD,
R sélection de mutants



Yu et al. BioScience Trends 2017

Efficacité – KP prod. carbapénémase



- Traitement de référence = combinaison ATB
 - Meilleur = bittt incluant carbapénem (18,8% mortalité)
 - Si CMI ≤ 8 / penem
 - Méropénem / Doripénem Forte dose, perf prolongée
 - Associé Colimycine / Tigécycline / Aminoside
 - Si CMI > 8 : tri thérapie ?
 - Colimycine souvent « backbone »
- Jacobs et al. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2017*

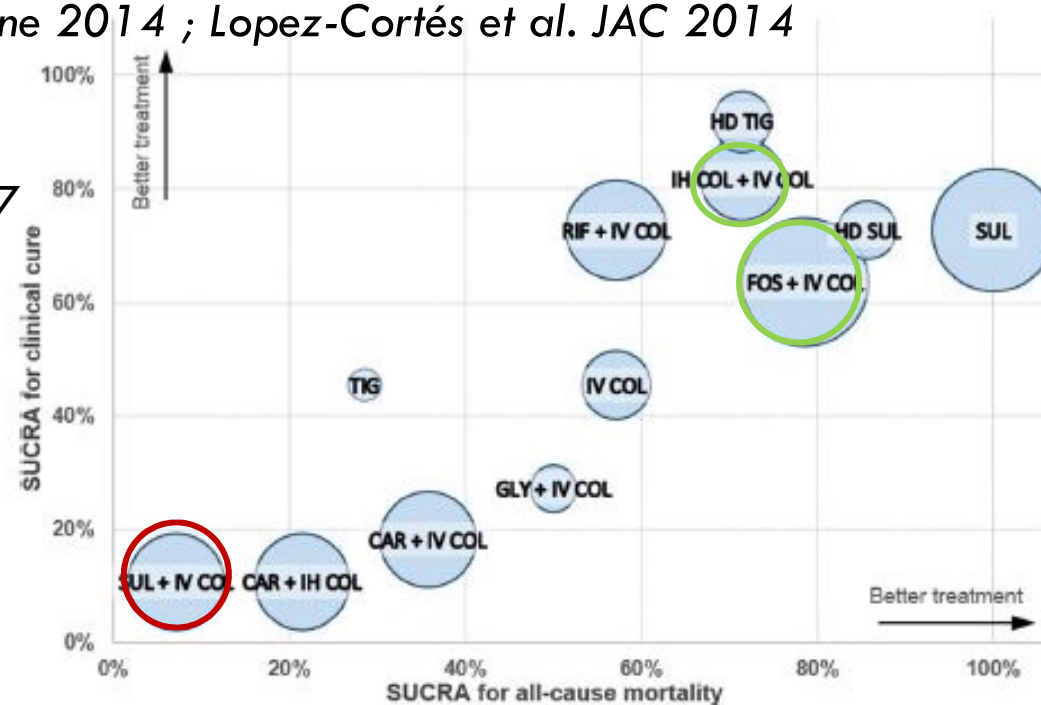
Tzouveleki et al. CMI 2014 : revue 20 études EPC
 Daikos et al. AAC 2014 ; Tumbarello et al. JAC 2015

Efficacité - *A. baumannii* ; *P. aeruginosa*

- *A. baumannii* MDR / XDR : mortalité à 30 jours \approx 40%
 - ▣ Non inférieur aux autres traitements
 - ▣ Longtemps la monothérapie reine

Li et al. Plos One 2014 ; Lopez-Cortés et al. JAC 2014

- ▣ Vers des bithérapies à base de Colimycine ?
Jung et al. Critical Care 2017
Kengla et al. JAC 2018



Efficacité - *A. baumannii* ; *P. aeruginosa*

- *A. baumannii* MDR / XDR : mortalité à 30 jours \approx 40%
 - ▣ Non inférieur aux autres traitements
 - ▣ Longtemps la monothérapie reine
 - Li et al. Plos One 2014 ; Lopez-Cortés et al. JAC 2014*
 - ▣ Vers des bithérapies à base de Colimycine ?
 - Jung et al. Critical Care 2017 ; Kengla et al. JAC 2018*

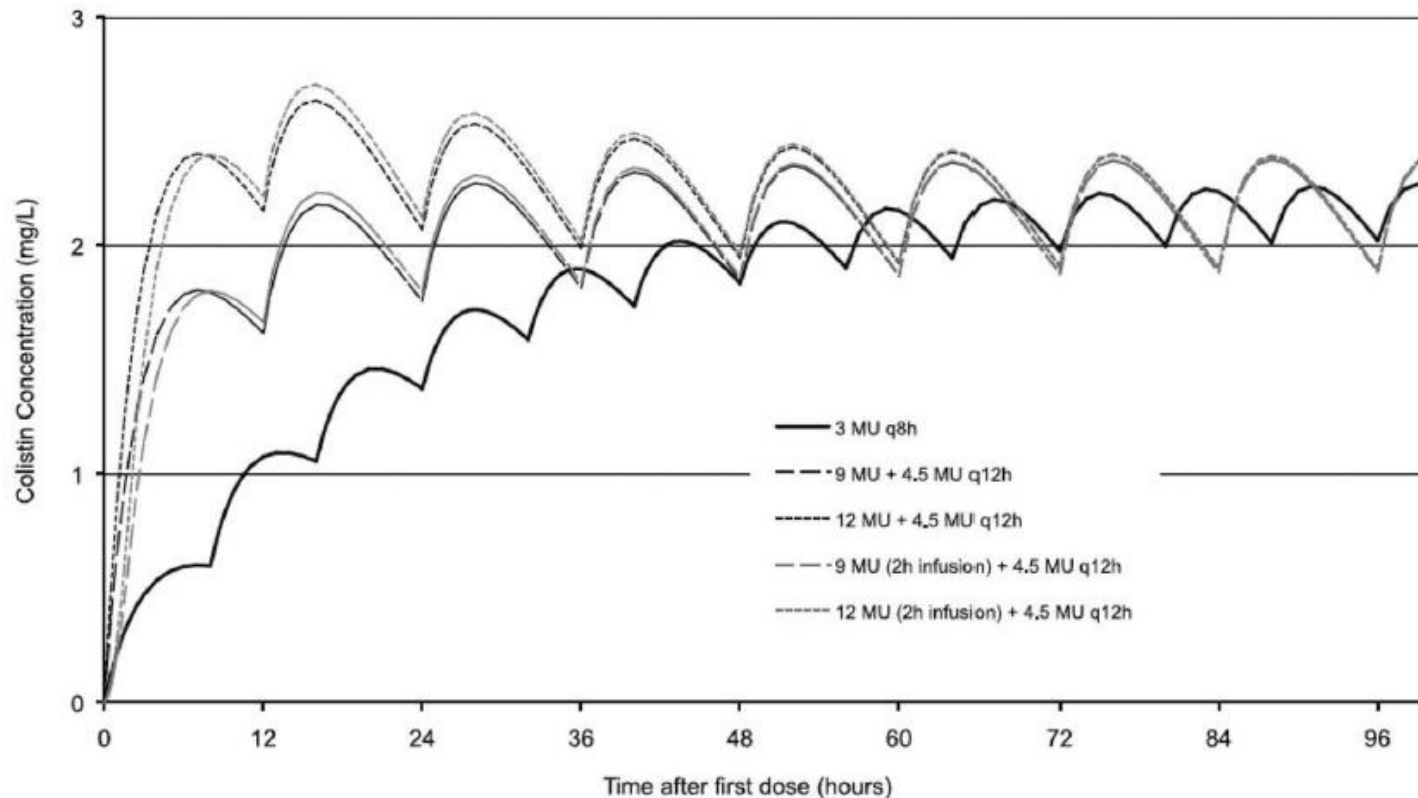
- *P. aeruginosa* MDR : efficacité \approx 60%
 - ▣ Souvent 1^e ligne
 - ▣ Pas de supériorité de la bithérapie ? *Linden et al. CID 2003*

Efficacité

- SNC : Colistine intra-ventriculaires (ITV) ; intra-thécales (ITH)
 - ▣ Eff 80-90%, ++ *A. baumannii* / *P. aeruginosa* – Falagas et al. IJAA 2007
 - ▣ Toxicité principale = méningite / ventriculite chimique réversible (10%)
 - ▣ ITV/ITH Coli + IV Coli > IV Coli - OR mortalité 0,16 [0,06-,40], p<0,0001
Mohammed et al. Neurosurg Focus 2017

Un PK-PD de mieux en mieux connu :

- Grâce à de nouvelles méthodes de dosage (différence CMS / colistine)



Plachouras et al., AAC 2009 :

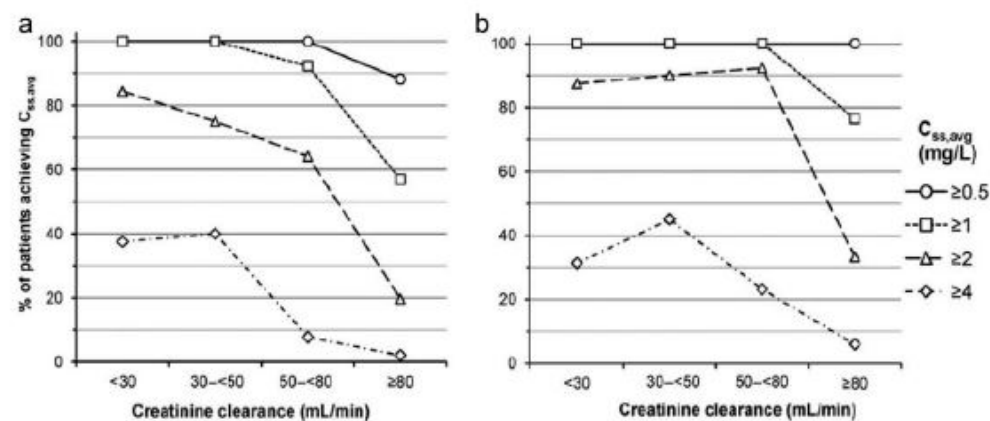
PK/PD des patients grave, fonction rénale normale à modérément altérée

Un PK-PD de mieux en mieux connu :

- Permettant une optimisation des doses même si IRC
 - Garonzik et al. AAC 2011 ++ : équations
 - EMA 2014 : recommande également l'adaptation / dosages
 - + en + de données en dialyse : *Kift et al. S Afr Med J 2014, ...*

Creatinine Clearance (mL/min)	European Medicines Agency–Approved	US Food and Drug Administration–Approved
	Daily Dose^a	Daily Dose^b
≥80	9 MIU ^c (approximately 300 mg CBA)	2.5–5 mg CBA/kg
50 to <80	9 MIU ^c (approximately 300 mg CBA)	2.5–3.8 mg CBA/kg
30 to <50	5.5–7.5 MIU (approximately 183–250 mg CBA)	2.5 mg CBA/kg
10 to <30	4.5–5.5 MIU (approximately 150–183 mg CBA)	1 mg CBA/kg ^d
<10	3.5 MIU (approximately 117 mg CBA)	Not stated

Abbreviations: CBA, colistin base activity; MIU, million international units.



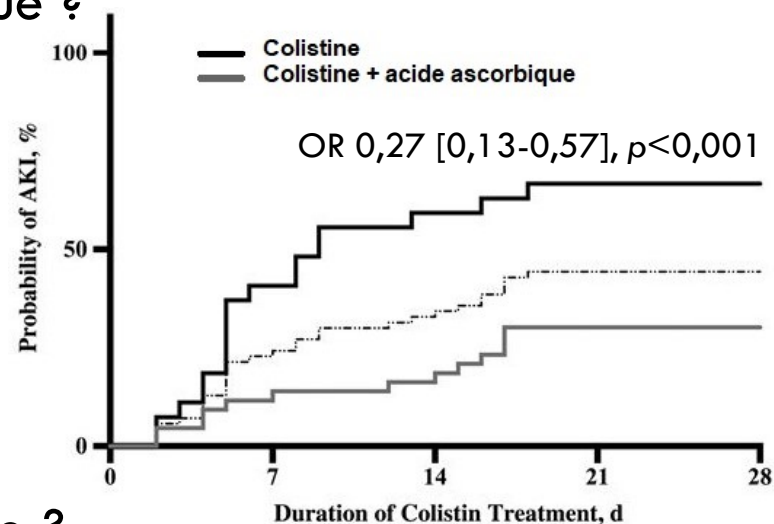
Nation et al. CID 2016

Applications des recommandations EMA

Effets indésirables

□ Néphrotoxicité :

- Pas si fréquente : 15-20%
- Réversible
- FDR quasi systématiques (IR pré-existante, néphrotoxique, ...)
- Rôle protecteur de l'acide ascorbique ?
 - *Dalfino et al. CID 2015* → Étude prospective, positive
 - *Sirijatuphat et al. AAC 2015* RCT (13 vs. 15) : ∅ différence
 - Autres ? (inh Rt mégaline, ...)



□ Neurotoxicité :

- Effet protecteur curcuma, minocycline ?
Dai et al., Molecular Neurobiology 2016 ; Dai et al, JAC 2017

Conclusion



Scientists discover a new superbug.

- Indispensable à l'ère de la multi-résistance bactérienne
- Non-inférieure aux alternatives Incontournable dans le traitement des BGN-BMR :
 - EPC et surtout *K. pneumoniae*-PC bi-thérapie / pénem
 - *A. baumannii* MDR et XDR : + en + de place pour les associations
 - *P. aeruginosa* MDR : monothérapie
- Connaissance en PK/PD et optimisation des prescriptions
- Contrôle des effets indésirables ?

COLIMYCINE ET BMR: BOF ?

6 points sensibles

CATHERINE F-Xavier (interne)

G5 Nancy 19/10/2018

1 / Toxicité

- **Néphrotoxicité:** NTA principalement → Abandon molécule en 1970
 - 17.8% avec médiane survenue 7j ¹
 - Optimisation PK/PD doses pour concentration équilibre 2.5mg/L → 44% d'IRA, délai survenue 5j ²
 - Jusque 60% pour hautes posologies (infections SNC) ³
 - Malgré un STP ⁴
 - FDR: IR pré-existante (HR 4.15) et âge (1.03), agents néphrotoxiques...
 - Pas d'impact de réalisation DDC ou non
 - Nombreux FDR différents selon études...⁵
 - Peu de recours à EER
 - Lien avec dose journalière / durée de traitement / dose cumulée ?
 - Rôle protecteur acide ascorbique ?
- **Neurotoxicité:** paresthésies, vertiges, troubles visuels, confusion, convulsions
 - Fréquente si utilisation intrathécale ou intraventriculaire (10mg/j)
 - Moindre (5-10%) si utilisation IV
 - Durée de traitement dépendante ?
 - Dysfonctions mitochondriales et activation médiateurs pro-inflammatoires → apoptose neuronale
 - Prévention par Curcumin / minocyclines ?

2: Dalfino et al, L Clin Infect Dis 2015
4: Sandri et al, 2013

1: Dalfino et al, CID 2012
3: Nation et al, CID 2014
5: Shabahzi et al, Expert review, 2015

2/ Posologie ?

□ 1 MUI Colistine = 80mg de CMS (prodrogue) soit 34mg de Colistine Base Activity

□ Objectif PK/PD colistine AUC / CMI > 50 ou Cres > 4xCMI

□ Mesure systématique CMI via **microdilution** >> e-test (50% FP) et disque (pb diffusion)

□ **Breakpoint ?**

□ EUCAST 2017:

- Enterobacter et Acinetobacter 2mg/L
- P.aeruginosa 4mg/L

□ EUCAST 2018: Pyo 2mg/L

□ **DDC** 9MUI puis 4.5MUI*2/j ?

□ Concentration équilibre 2.65mg/L, T1/2 11.2h (Karaiskos et al, AAC 2015)

□ Posologies supérieures → Néphrotoxicité

□ Variabilité inter-individuelle +++, surtout en réa

□ **Nécessité DDC** mais quelle posologie ?

□ Equation Garonzik et al pour CMI < 1 mg/L:

- DDC (mg CBA) = Objectif concentration équilibre x 2 x poids (kg)
- Sans dépasser 10MUI, peu importe fonction rénale

□ **Quand** débuter la dose d'entretien ?

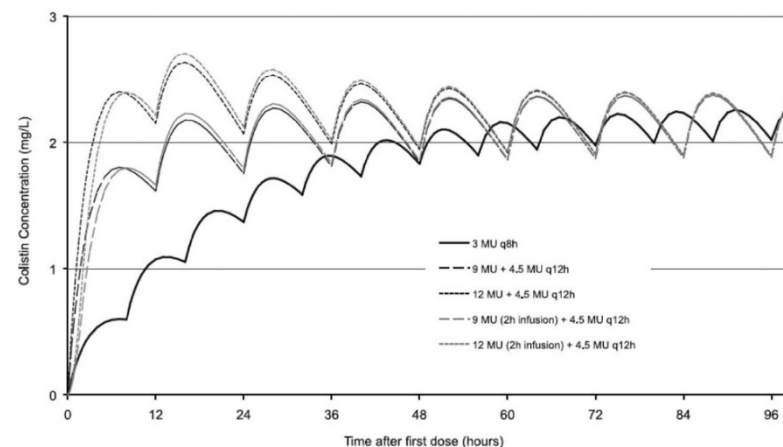
□ 12 ou 24h post DDC ? Pas de réponse

Table 1. Proposed breakpoints for susceptibility testing of colistin [15,16].

	Minimum inhibitory concentration (mg/L)						
	Enterobacteriaceae		<i>P. aeruginosa</i>			<i>A. baumannii</i>	
	S	R	S	I	R	S	R
CLSI ^a	-	-	≤2	4	≥8	≤2	≥4
EUCAST	≤2	>2	≤4	-	>4	≤2	>2

S: susceptible; R: resistant; I: intermediate; CLSI: Clinical & Laboratory Standards Institute; EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.

^aProposed zone diameter breakpoints only for *P. aeruginosa*: S ≥11 mm, R ≤10 mm.



Posologie et insuffisance rénale ?

Table 2. Recommended Colistin Dosing Regimens Based on Renal Function^{21,25,26,a}

Estimated Renal Function (CL _{cr})	FDA-Approved Labeling
≥80 mL/min	2.5–5 mg CBA/kg (divided into 2–4 doses per day)
50–79 mL/min	2.5–3.8 mg CBA/kg (divided into 2 doses per day)
30–49 mL/min	2.5 mg CBA/kg (once daily or divided into 2 doses per day)
10–29 mL/min	1.5 mg CBA/kg (every 36 hr)
<10 mL/min	...
Dialysis	...

^aCL_{cr} = creatinine clearance, FDA = Food and Drug Administration, EMA = European Medicines Agency, ESCMID = European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, CBA = colistin base activity, CMS = colistimethate sodium, MIU = million international units.

^bIn critically ill patients, a colistin loading dose of 9 MIU should be given.

^cA loading dose of 6–9 MIU is recommended in all patients, including those with renal dysfunction.

^dNo specific recommendation.

3 / Diffusion ?

- **SNC** faible 5-11%¹⁻³
 - Injection intra-thécales / ventriculaire
 - Mais aussi oculaire, synoviale et pleurale (RCP produit)
 - Et l'os ?

- Diffusion **pulmonaire** incertaine
 - Efficacité clinique et EBM
 - Non retrouvée par Imberti et al, très faible par Yapa et al
 - aérosols ... et bronchospasmes ?

Biodisponibilité = 0 → IV seulement

- Peu d'effet post antibiotique

1: Antachopoulos et al, 2010

2: Markantonis et al, 2009

3: Ziaka et al., 2013

4/ Résistance ?

Table 1. Colistin resistance in Enterobacteriaceae (n=8,341) and *P. aeruginosa* (n=2,191) (multicentre study from 31 medical centres 2011-2012) (7). ¹: Giske et al, CMI 2015

- Par ↓ charge anionique du LPS
 - ▣ Par production LAra4N ou PEtN
 - ▣ ↓ fixation ABT

- En augmentation ¹
 - ▣ Europe + Turquie + Israël 2011-2012

Species/category ¹	Percent colistin resistance (EUCAST)
<i>P. aeruginosa</i> (n=2,191)	0.2
MDR <i>P. aeruginosa</i> (n=698)	0.6
<i>E. coli</i> (n=3,843)	0.5
<i>E. coli</i> with ESBL (n=715)	0.6
<i>K. pneumoniae</i> (n=1,408)	5.4
<i>K. pneumoniae</i> with ESBL (n=633)	9.7
<i>K. oxytoca</i> (n=304)	0.7
<i>Enterobacter</i> spp. (n=899)	10.9
<i>Citrobacter</i> spp. (n=389)	0.3

¹ Species with natural resistance to colistin (*Proteae*, *Serratia*) have not been included in the table.

Résistance

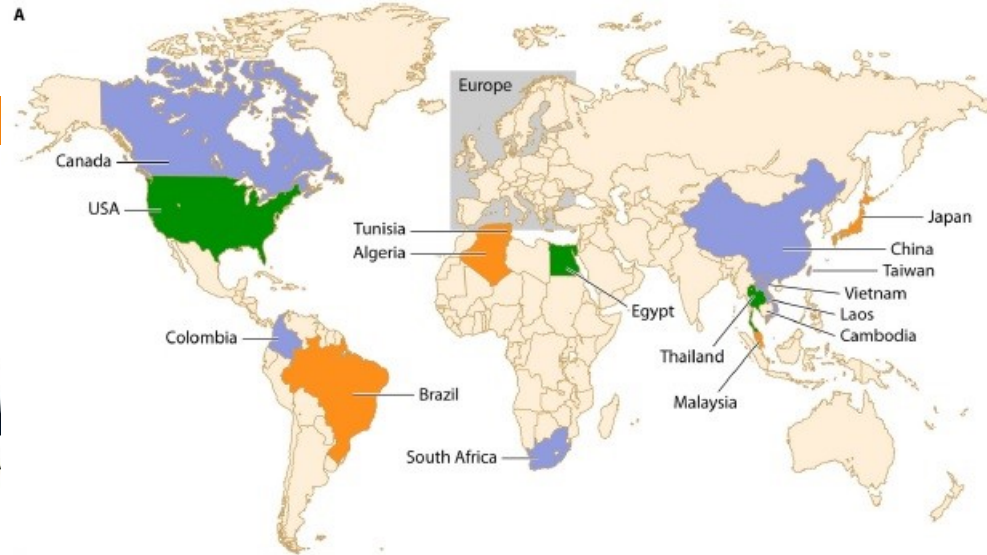
- **Antispectre:** Proteus, Serratia, B.cepacia +/- S.maltophilia et Aeromonas

- Rapport EARS-Net 2013:
 - 8.8% de K.pneumoniae R polymyxin dont 32% des souches penèmes R
 - 5% R Acinetobacter polymyxin (80% Grèce Italie)

- Etude génotypique
 - K.pneumoniae productrices de carbapénèmase : 23% de R (Italie)
 - K.pneumoniae porteuses de metallo-B-lactames : 25% de R (Espagne) et 14% chez KPC

- Plasmidique ↑ (*Mcr-1* et bétail chinois, *Mcr-2* et bétail belge)
 - *E. aerogenes*, *E.cloacae*, *Salmonella*, *Shigella*, *K.pneumoniae*, *Kluyvera ascorbata* mais pas encore *P.aeruginosa* ou *A.baumannii*
 - Transfert possible in vitro
 - ↑ CMI à 4-16mg/L
 - Plasmides avec gènes de résistance aux pénèmes associée

Winter is coming

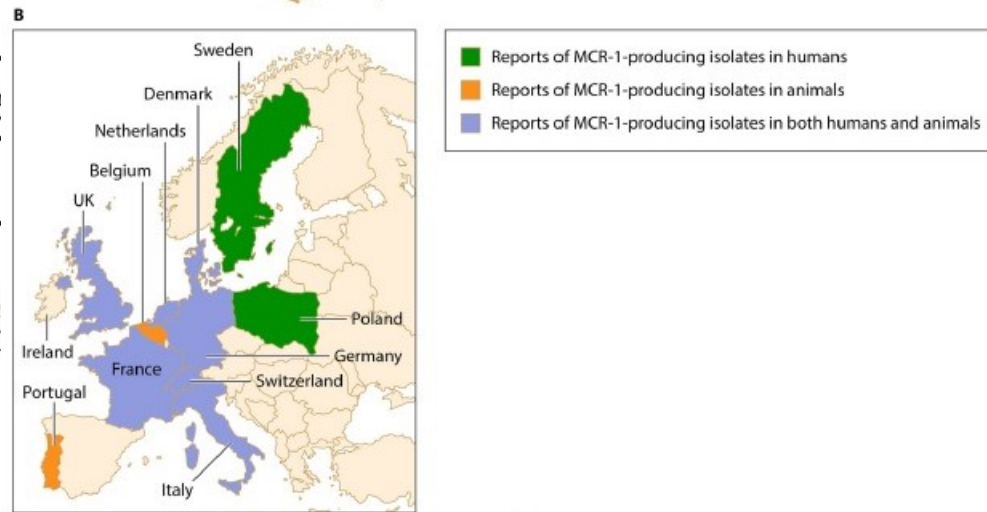


APM

APMIS 126: 413-



obiology and Pathology.
DOI 10.1111/apm.12834



The

tance

KIRSI GR
LINE

EN,² LAURA
UOPIO¹

FIG 4 Reports of MCR-1-producing isolates in humans, animals, and both humans and animals.

5/ Monitoring ?



- Laboratoires experts
 - Difficultés techniques
 - (Spectrométrie de masse + chromatographie liquide)
 - Délai de réponse ++

- Concentration moyenne équilibre 2mg/L
 - Ok pour CMI 2-4mg/L
 - Toxicité si $> 2.5\text{mg/L}$... et pb de diffusion

6/ Colistine ou Polymyxine ?

- Méta-analyse 5 articles ¹
 - Pas de différence pour mortalité
 - **Plus d'IRA avec Colistine** (RR 8.55, 1.48-49.49)
 - Modérée sans recours EER
 - Colistine = FDR indépendant
- Polymyxine non disponible en France
 - Hormis formes topiques

Conclusion



- ABT toxique avec PK/PD et rapport à CMI incertain.

- Posologie peu claire
 - Surtout situations difficiles
 - Diffusion, réanimation, insuffisance rénale...
 - Dosage et adaptation ?

- Emergence de résistances

- Faibles niveaux de preuves

- Pas en première ligne
 - Précautions +++
 - Surveillance
 - Association, préférence non néphrotoxique