

La colistine dans tous ses états



Jean-Christophe Dubus
CRCM pédiatrique, Marseille



Les différentes formes

	Colistine méthanosulfonate ou colistiméthate sodium (CMS)	Colistine sulfate
	Pro-drogue inactive	Forme active (hydrolyse CMS)
Galénique	Voie intraveineuse et inhalée	Voie orale, forme aqueuse, poudre
Equivalences	(US) 400 mg CMS = 150 mg colistine (Europe) 2MU CMS = 158 mg CMS = 66 mg colistine	Toxicité ++ (IV : rein et SNC; neb : toux et chûte VEMS)

Westerman, J Cyst Fibros 2004;3:23-28
Biswas, Expert Rev Anti Infect Ther 2012;10:917-34
Young, Pediatr Pulmonol 2013;48:1-7

Voie intraveineuse

- Voie d'administration « historique »
 - ✓ Années 1970 : hautes doses (jusque 24g/j)
 - Néphrotoxicité
 - Nécrose tubulaire, albuminurie, moules protéiques, diminution de la diurèse, élévation urée et créatinine
 - Neurotoxicité
 - Paresthésies, altération de la vision, blocage neuromusculaire, faiblesse, paralysie, vertige, ataxie
 - ✓ Abandon devant l'émergence d'autres molécules anti-Pa mieux tolérées

Etudes pharmacocinétiques / dynamiques

Optimization of Anti-Pseudomonal Antibiotics for Cystic Fibrosis Pulmonary Exacerbations: IV. Colistimethate Sodium

David C. Young, PharmD,^{1,2*} Jeffery T. Zobell, PharmD,^{3,4} C. Dustin Waters, PharmD, BCPS,^{4,5}
Krow Ampofo, MD,⁶ Chris Stockmann, MSc,^{6,7} Catherine M.T. Sherwin, PhD,⁷ and
Michael G. Spigarelli, MD, PhD⁷ Pediatr Pulmonol. 2013; 48:1-7.

■ 2 études PK

- ✓ Moins de 50 patients CF (14 à 35 ans), CMS de 4,89 à 18,62 mg/kg/j
- ✓ Comportement PK différent CMS et colistine (demi-vie plus longue : 4,2h)

■ 3 études PD

- ✓ Activité bactéricide de la colistine concentration dépendante : $\geq 0,5-1$ mg/L
 - Pic de 10-15 $\mu\text{g/ml}$ et résiduel < 4 $\mu\text{g/ml}$ (non déterminés chez CF!)
- ✓ Rapport AUC/CMI : meilleur paramètre PK/PD prédictif d'efficacité
- ✓ Pa de résistance moindre si administration toutes les 8h

Etudes d'efficacité et tolérance

Author	n	Mean age (yrs; \pm SD)	Dose	Equivalent CMS dose	Days	% Δ FEV ₁	% Δ FVC	% Δ WBC	Δ weight (kg)
Conway et al. ¹⁸	53	21.7 (\pm 4.2) MT	CMS 160 mg	160 mg	12	\uparrow 9.2 (MT) ¹	NS (MT)	NS (MT)	NS (MT)
		21.2 (\pm 4.3) DT	IV q8hr	IV q8hr		\uparrow 18.5 (DT) ¹	\uparrow 21.4 (DT) ²	\downarrow 28.8 (DT) ²	\uparrow 1.52 (DT) ²
Ledson et al. ²⁶	52	26 (range 17–39)	CMS 160 mg IV q8hr (DT)	160 mg IV q8hr	14	\uparrow 15.5 ³	NR	NA	NA
Conway et al. ¹⁹	12	20.3 (\pm 2.2)	CMS 160 mg IV q8hr (DT)	160 mg IV q8hr	12	NS	NS	\downarrow 29.3 ⁴	NA

yrs, years; CMS, colistimethate sodium; % Δ FEV₁%, percent change in forced expiratory volume in 1 sec; % Δ FVC%, percent change in forced vital capacity; % Δ WBC%, percent change in white blood cell count; Δ weight (kg), change in weight in kilograms; MT, mono therapy; DT, dual therapy (+2nd IV anti-pseudomonal antibiotic); q8hr, every 8 hr; NS, not significant; NR, not reported; NA, not assessed.

¹Difference from baseline, $P < 0.05$.

²Difference from baseline, $P < 0.01$.

³Difference from baseline $P < 0.00001$.

⁴Difference from baseline $P < 0.013$.

¹⁸ 37 événements neurologiques chez 33 patients
^{19,26} neuro RAS, rein RAS

Nephrotoxicité : IRA=0 (113 A-CF suivis 8,5 ans); seule=0, mais potentialise l'effet rénal des aminoglycosides (18 E-A CF)
Pas de lien concentration et effet secondaire

Al-Aloul, *Pediatr Pulmonol* 2005;39:15-20 / Florescu, *Hemodialysis International* 2012;16:414-9 / Reed, *J Clin Pharmacol* 2001;41:645-54

Dose idéale difficile à connaître ...

TABLE 6— Evidence-Based Dosing Summary of IV Intermittent Colistimethate Sodium for Pediatric and Adult CF Patients

Product (IV)	CMS dose	Maximum CMS dose
Colomycin injection ^{7,13,18,19,22,26}	8 mg/kg/day divided every 8 hr	480 mg/day
Coly-Mycin M Parenteral ^{6,13,18,19,26} ; Colistimethate sodium for injection ^{5,13,18,19,26}	8 mg/kg/day divided every 8 hr	480 mg/day

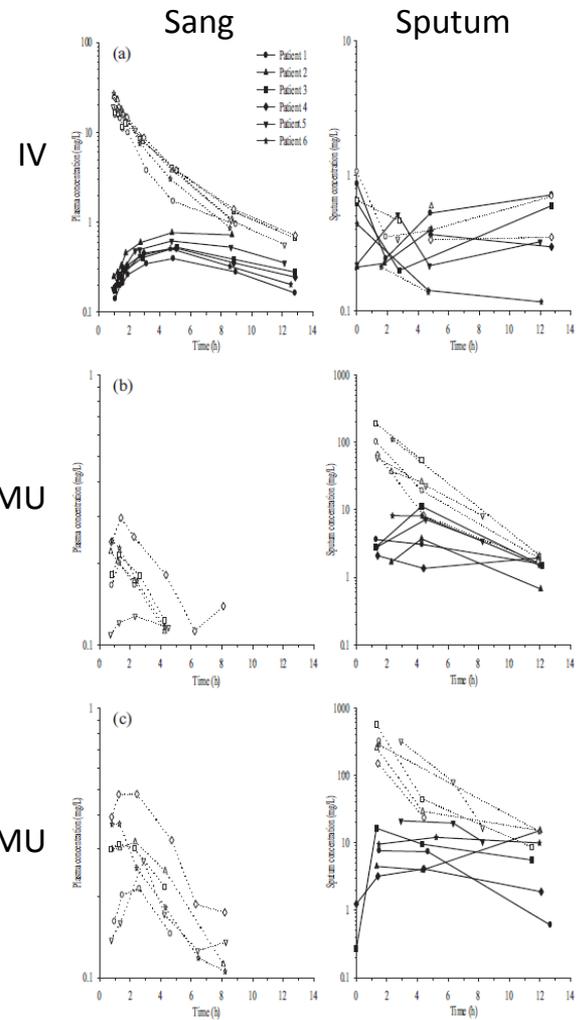
Europe : 2MU CMS = 158 mg CMS = 66 mg colistine, **soit 0,1 MU/kg/j avec un maximum de 6 MU/j**

(doses inférieures à celles proposées par CFF et FDA)

Voie inhalée

■ Données pharmacocinétiques rares

- ✓ Yapa, Antimicrob Agents Chemother 2014;58:2570-9
 - 6 A-CF : 2 vs 4 MU nébulisés (UltraMist) vs 2 MU IV
 - [sputum] élevée mais < 1 mg/L dans les 12h post-neb
 - Biodisponibilité faible sang (5-8%) et urines (2-4%)
- ✓ Ratjen, J Antimicrobial Chemother 2006;56:306-11
 - 30 CF (12 à 48 ans), 2 MU (Pari LC Star + 8 eFlow)
 - [sputum] max de colistine x 10 CMI
 - Lien VEMS et AUC ou Cmax
- ✓ Colistine en poudre pour inhalation
(1 gel 1,66 MU x 2 = 2MU nébulisés x 2)



AMM: infection chronique à Pa (mucoviscidose)

- Littlewood, J Cyst Fibros 2012;11:419-26
- Maiz, Expert Opin Pharmacotherap 2013;14:1135-49
- ✓ Études randomisées contrôlées versus placebo (VEMS, [Pa], exacerbation)
 - » 3 AZLI vs placebo
 - » 2 CMS vs placebo
 - » TIP, TIS-T, TIS-B (effet similaire)
- ✓ Etudes comparatives
 - » AZLI > TIS (Assael, J Cyst Fibros 2013;12:130-40) : à 6m VEMS 8.35 vs 0.55%
 - » TIS > CMS nébulisée (Hodson, ERJ 2002;20:658-64) : à 1m VEMS 6.5 vs 0.37%
 - » CMS poudre = TIS (Schuster, Thorax 2013;68:344-50) : à 6m VEMS -0.98%



Effet comparable > placebo

Résumé : Infection chronique à Pa

Antibiotique inhalé	ATS Guidelines 2013	ECFS Guidelines 2012
Tobramycine 28 jours on/off	Maladie modérée-sévère A Maladie légère B	Tout patient avec infection chronique à Pa
Aztreonam 28 jours on/off	Maladie modérée-sévère A Maladie légère B	Patient avec besoin supplémentaire
<i>Colistine en continu</i>	<i>Pas de recommandation</i>	<i>Tout patient avec infection chronique à Pa</i>
Alternance antibiotique en continu	??? Zone de recherche	? Utilisation chez le patient avec maladie instable ou s'aggravant

Le modèle danois ...

<p>Primo infection Pa</p> 	<p><i>Hansen</i> <i>J Cyst Fibros</i> <i>2008;7:523</i></p>	<p>Evaluation sur 15 ans : cipro 20-40 mg/kg/j + CMS inh 1Mx2 (n=613 TT chez 146 CF) Eradication : 5 mois pour 3 sem TT, 10,4 mois pour 3 mois (NS), 1,9 mois sans TT (S) Protection du risque de colonisation > 80% (12 colonisés chroniques seulement)</p>
	<p><i>Taccetti</i> <i>Thorax 2012;67:853</i></p>	<p>Patients > 1 an avec 1^{er} ou nouveau pyo → cipro + tobra inh (n=118) ou cipro + CMS inh (n=105) Eradication idem : 65.2% vs 62.8%, mais augmentation S. maltophilia ++</p>
	<p><i>Proesmans</i> <i>J Cyst Fibros</i> <i>2013;12:29</i></p>	<p>58 enfants (4.7-13.1 ans), nouveau Pa (18 naïfs), sans exacerbation → tobra inh 1 mois ou CC (cipro 30 mg/kg/j + CMS inh 2Mx2) 3 mois Eradication : tobra inh 23/29 et CC 26/29 (NS) Réapparition Pa : tobra inh 5 mois et CC 9 mois (NS) Evolution à 1 et 2 ans idem (VEMS, IMC, Ac anti-Pa, 10% Pa chronique)</p>
<p>Prophylaxie</p> 	<p><i>Tramper-Sanders</i> <i>Thorax 2010;65:915</i></p>	<p>65 enfants naïfs de tout Pa : cipro 20 mg/kg/j + CMS inh 80 mgx2/j avec e-Flow rapid ou placebo + placebo 3 semaines tous les 3 mois pendant 3 ans A 3 ans : infection chronique à 3 ans : contrôles 19% et enfants traités 12% + déclin EFR, autres critères cliniques idem</p>

Voie inhalée

- **Pneumatiques** (Atomisor, Pari LC Plus ou Sprint, Sidestream ...)
- **E-flow rapid**
 - ✓ Bakuridze, J Cyst Fibros 2007;6:309 : 60 NUK (120 nébulisations) OK
 - ✓ Vecellio, pour le GRAM : 1 M/3ml x 2 = 2M/3ml
(sauf durée 3,2 vs 4,2 min, MMAD 4 vs 3,7 µm, particules <5µm 65 vs 72%)
- **Nébuliseur adaptatif**
 - Halolite < Pari LC Plus
 - ✓ Byrne, Arch Dis Child 2003;88:715 : 1MU/3ml*, n=15 7-23 ans, 2,96 vs 9 MBq (p<0,0001)
 - I-Neb ≈ Pari LC Plus / Sidestream
 - ✓ Données in vitro : 1MU/ml (chambre 0,3 et 0,5 ml) vs 1MU/3ml
 - Quantité <5µm délivrée au patient : 0,198 vs 0,307 vs 0,214 vs 0,182 MU
 - Durée : 3min 36sec vs 8min 29sec vs 7min 4sec vs 5min 18sec
- **Inhalateur de poudre** ... à inhaler comme un aérosol doseur pressurisé

Bêta2-agonistes préalables conseillés

Avenir ?

EXPERT
REVIEWS

Novel inhaled combined antibiotic formulations in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* airways infections in cystic fibrosis

Sabina Antoniu

Expert Rev. Anti Infect. Ther. 13(7), 897–905 (2015)

■ Colistine + tobramycine inhalées

- Action synergique *in vitro*
- Après incubation de 24h, 99,5% des souches de Pa sont tuées
- Etudes cliniques (2009-10): faible nombre de patients, résultats variables

Conclusion

- La colistine est largement utilisée contre Pa et BMR
 - Faible niveau de résistance
 - Exacerbations (IV) et colonisation chronique (voie inhalée)
 - Toxicité faible aux doses recommandées

- Littérature paradoxalement modeste dans la mucoviscidose
 - Bronchectasies hors mucoviscidose
 - Pneumonie associée à la ventilation assistée (prévention et traitement)
 - Mycobactérie tuberculeuse ...