

# La colistine dans tous ses états



Jean-Christophe Dubus  
CRCM pédiatrique, Marseille



# Les différentes formes

	Colistine méthanosulfonate ou colistiméthate sodium (CMS)	Colistine sulfate
	<b>Pro-drogue inactive</b>	<b>Forme active (hydrolyse CMS)</b>
<b>Galénique</b>	Voie intraveineuse et inhalée	Voie orale, forme aqueuse, poudre
<b>Equivalences</b>	(US) 400 mg CMS = 150 mg colistine (Europe) 2MU CMS = 158 mg CMS = 66 mg colistine	<b>Toxicité ++</b> (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,<sup>1,2\*</sup> Jeffery T. Zobell, PharmD,<sup>3,4</sup> C. Dustin Waters, PharmD, BCPS,<sup>4,5</sup>  
Krow Ampofo, MD,<sup>6</sup> Chris Stockmann, MSc,<sup>6,7</sup> Catherine M.T. Sherwin, PhD,<sup>7</sup> and  
Michael G. Spigarelli, MD, PhD<sup>7</sup> 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	% $\Delta$ FEV <sub>1</sub>	% $\Delta$ FVC	% $\Delta$ WBC	$\Delta$ weight (kg)
Conway et al. <sup>18</sup>	53	21.7 ( $\pm$ 4.2) MT	CMS 160 mg	160 mg	12	$\uparrow$ 9.2 (MT) <sup>1</sup>	NS (MT)	NS (MT)	NS (MT)
		21.2 ( $\pm$ 4.3) DT	IV q8hr	IV q8hr		$\uparrow$ 18.5 (DT) <sup>1</sup>	$\uparrow$ 21.4 (DT) <sup>2</sup>	$\downarrow$ 28.8 (DT) <sup>2</sup>	$\uparrow$ 1.52 (DT) <sup>2</sup>
Ledson et al. <sup>26</sup>	52	26 (range 17–39)	CMS 160 mg IV q8hr (DT)	160 mg IV q8hr	14	$\uparrow$ 15.5 <sup>3</sup>	NR	NA	NA
Conway et al. <sup>19</sup>	12	20.3 ( $\pm$ 2.2)	CMS 160 mg IV q8hr (DT)	160 mg IV q8hr	12	NS	NS	$\downarrow$ 29.3 <sup>4</sup>	NA

yrs, years; CMS, colistimethate sodium; % $\Delta$ FEV<sub>1</sub>%, percent change in forced expiratory volume in 1 sec; % $\Delta$ FVC%, percent change in forced vital capacity; % $\Delta$ WBC%, percent change in white blood cell count;  $\Delta$ 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.

<sup>1</sup>Difference from baseline,  $P < 0.05$ .

<sup>2</sup>Difference from baseline,  $P < 0.01$ .

<sup>3</sup>Difference from baseline  $P < 0.00001$ .

<sup>4</sup>Difference from baseline  $P < 0.013$ .

<sup>18</sup> 37 événements neurologiques chez 33 patients  
<sup>19,26</sup> 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 <sup>7,13,18,19,22,26</sup>	8 mg/kg/day divided every 8 hr	480 mg/day
Coly-Mycin M Parenteral <sup>6,13,18,19,26</sup> ; Colistimethate sodium for injection <sup>5,13,18,19,26</sup>	8 mg/kg/day divided every 8 hr	480 mg/day

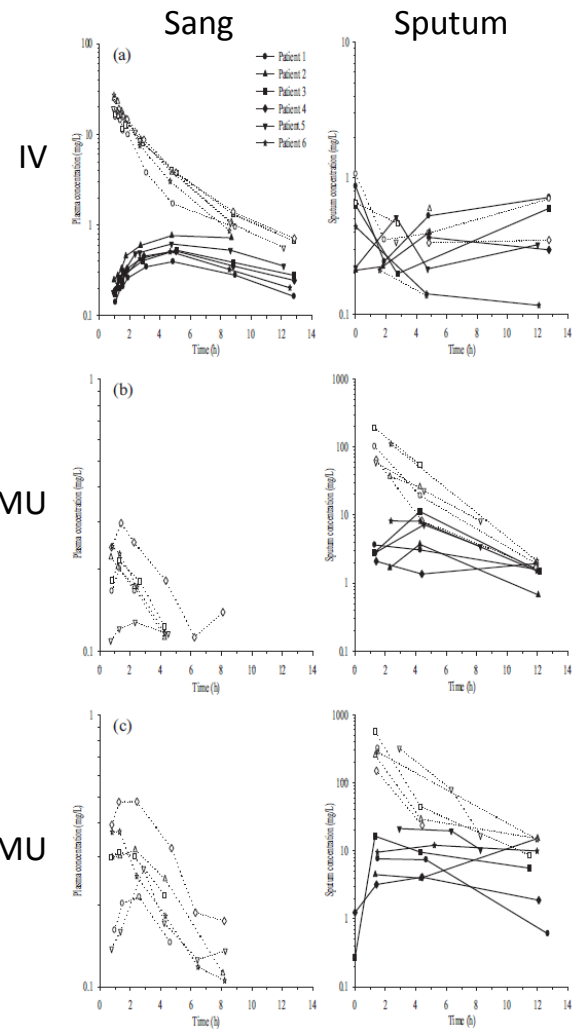
Europe : 2MU CMS = 158 mg CMS = 66 mg colistine, **soit 0,1 MU/kg/j avec un maximum de 6 MU/j**

*(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><b>Primo infection Pa</b></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 &gt; 80% (12 colonisés chroniques seulement)</p>
	<p><i>Taccetti</i> <i>Thorax 2012;67:853</i></p>	<p>Patients &gt; 1 an avec 1<sup>er</sup> 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 ...