

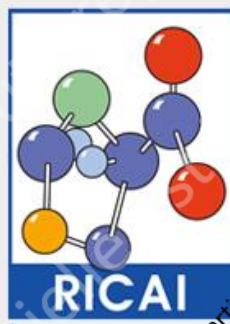
RICAI 2016

36^{ème} Réunion Interdisciplinaire
de Chimiothérapie Anti-Infectieuse

Intérêt réel de la colistine IV dans le traitement des infections à entérobactéries multirésistantes

Prof. Céline Pulcini

Infectiologue (Nancy, France)



RICAI 2016

36^{ème} Réunion Interdisciplinaire
de Chimiothérapie Anti-Infectieuse

DÉCLARATION DE RELATIONS PROFESSIONNELLES

Prof. Céline Pulcini

Infectiologue (Nancy, France)

☒ Je n'ai pas de lien d'intérêt potentiel à déclarer

Introduction

- Infections à entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (ERC) => mortalité élevée (30% environ)
- Souvent, ces bactéries ne sont sensibles qu'à la colimycine
- Mécanismes: AmpC/BLSE + mutation porine ou carbapénémase
- Surtout *E. coli* et *K. pneumoniae*
- **Focus sur carbapénème-R et données cliniques**

Colimycine

- Polymyxine E
- Pas d'activité sur *Proteus*, *Providencia*, *Serratia*
- Posologie actuellement recommandée : dose de charge 9-12 MUI, puis 9-12 MUI en 2 injections

Framework for optimisation of the clinical use of colistin and polymyxin B: the Prato polymyxin consensus

Roger L Nation, Jian Li, Otto Cars, William Couet, Michael N Dudley, Keith S Kaye, Johan W Mouton, David L Paterson, Vincent H Tam, Ursula Theuretzbacher, Brian T Tsuji, John D Turnidge

Lancet Infect Dis 2015;
15: 225-34

The Effectiveness and Safety of High-Dose Colistin: Prospective Cohort Study

Yael Dishon Benattar,^{1,2} Muna Omar,^{3,4} Oren Zusman,^{3,5} Dafna Yahav,^{3,6} Yael Zak-Doron,^{1,7} Sergey Altunin,^{7,†} Michal Elbaz,⁵ Vered Daitch,⁵ Michal Granot,² Leonard Leibovici,^{3,5} and Micael Paul^{1,7}

Colistin Dosing: Does the Fun Ever Start?

Jason M. Pogue,^{1,2} Jessica K. Ortwine,^{3,4} and Keith S. Kaye⁵

- 9 MUI vs 4 MUI
- Observationnel prospectif avec score de propension
- Mortalité à 1 mois (échec clinique/microbio plus pertinent?)
- Plus de néphrotoxicité et de convulsions avec le dosage élevé
- Pas de dosages sériques
- CMI plutôt basses

Les questions qu'on se pose

ERC avec CMI carbapénèmes > 8

- Colimycine

versus

- Colimycine + xxx

ERC avec CMI carbapénèmes ≤ 8

- Colimycine

versus carbapénème

- Carbapénème + colimycine
versus carbapénème

Avec :

- un design solide
- des données sur les CMI, les dosages de colimycine, ...

La réalité de la littérature

- Uniquement des études observationnelles, souvent sans ajustement
- Souvent mélange d'ERC et non fermentants
- Généralement pas de CMI, de données cliniques précises, de posologies de colimycine optimisées, d'analyse des effets secondaires...

Les questions qu'on se pose

ERC avec CMI carbapénèmes > 8

- Colimycine

versus

- Colimycine + xxx

ERC avec CMI carbapénèmes ≤ 8

- Colimycine
versus carbapénème

- Carbapénème + colimycine
versus carbapénème

Avec :

- un design solide
- des données sur les CMI, les dosages de colimycine, ...

Colistin: new lessons on an old antibiotic

D. Yahav^{1,2}, L. Farbman^{1,2}, L. Leibovici^{1,2} and M. Paul^{2,3}

Clin Microbiol Infect 2012; 18: 18–29

- Peu d'études, toutes observationnelles, souvent pas d'ajustement, pas de données sur CMI, 'anciennes' posologies pour la colimycine
- Hétérogénéité +++
- Colimycine (ERC + non-fermentants):
 - Réduit probablement la mortalité de moitié par rapport à une antibiothérapie inappropriée
 - Est possiblement associée à une surmortalité (OR 1,7) par rapport à une antibiothérapie par bêta-lactame

Treating infections caused by carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*

L. S. Tzouveleki¹, A. Markogiannakis², E. Piperaki¹, M. Souli³ and G. L. Daikos⁴

Clin Microbiol Infect 2014; 20: 862–872

TABLE 2. Outcome of 414 patients infected with carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* according to treatment regimen and type of infection

Treatment regimen	Primary bacteraemia No. of patients (mortality) (%)	Pneumonia ^a No. of patients (mortality) (%)	IAI ^b No. of patients (mortality) (%)	Urinary tract infection ^c No. of patients (mortality) (%)	Surgical site infection ^d No. of patients (mortality) (%)
No active therapy	11 (54)	8 (50)	3 (33.3)	13 (38.5)	9 (44.4)
Monotherapy	56 (46.4)	45 (46.7)	3 (33.3)	18 (38.9)	22 (46.7)
Combination therapy	81 (34.6)	72 (28.1)	36 (30.6)	24 (20.8)	14 (28.6)
Carbapenem-sparing	59 (40.7)	54 (30.4)	35 (31.4)	14 (28.6)	8 (37.5)
Carbapenem-containing	22 (18.2)	18 (27.8)	1 (0.0)	10 (10)	6 (16.7)

^aEighty-eight patients were complicated with secondary bacteraemia.

^bComplicated intra-abdominal infection; 40 patients had secondary bacteraemia.

^cThirty-eight patients had secondary bacteraemia.

^dTwenty-two patients had secondary bacteraemia.

Antibiotic Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*: Systematic Evaluation of the Available Evidence

Matthew E. Falagas,^{a,b,c} Panagiota Lourida,^a Panagiotis Poulikakos,^{a,b} Petros I. Rafailidis,^a Giannoula S. Tansarli^a

Antimicrobial Agents and Chemotherapy p. 654–663

February 2014, Volume 58 Number 2

- Moins de décès si antibiothérapie active in vitro
- Pas de différence entre les monothérapies, mais petits effectifs et nombreux biais

En pratique

- Un antibiotique vaut mieux que rien du tout
- La colimycine est possiblement moins efficace qu'une bêta-lactame



Les questions qu'on se pose

ERC avec CMI carbapénèmes > 8

- Colimycine

versus

- Colimycine + xxx

ERC avec CMI carbapénèmes ≤ 8

- Colimycine

versus carbapénème

- Carbapénème + colimycine
versus carbapénème

Avec :

- un design solide
- des données sur les CMI, les dosages de colimycine, ...

BSAC Joint Working Party on Multi resistant Gram-negative Infection: Treatment

- The majority of systematic reviews do not show a benefit of combination therapy over monotherapy.
- Observational studies suggest combination of meropenem with other agents is associated with a lower mortality than monotherapy.
- In treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infection, polymyxin used in combination with other agents is associated with a lower mortality than polymyxin alone.

Recommendation

- When a combination of agents is used in the treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections e.g. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, a carbapenem should be included with the active agents unless NDM carbapenemase is present.
- Polymyxins should be given in combination with other agents if they are used in treating carbapenem-resistant Enterobacteriaceae.

Polymyxin monotherapy or in combination against carbapenem-resistant bacteria: systematic review and meta-analysis

Oren Zusman^{1*}, Sergey Altunin^{2,3†}, Fidi Koppel², Yael Dishon Benattar^{2,4}, Habip Gedik⁵ and Mical Paul^{2,3}

- Polymyxine versus polymyxine + xxx
- Critère de jugement: mortalité à J30
- Études incluses jusqu'au 10 avril 2016
- Méthodologie solide
- 22 études incluses, petits effectifs
- 7 ERC avec colimycine (KP=5), dont 3 mélanges avec non-fermentants, aucun RCT:
 - 5 CMI carbapénème non dispo, 2 > 8
 - Association avec carbapénème (3, poso non optimisée), tigécycline (5), aminoside (3)
 - Dose de charge de colimycine rare
 - Pas ou très peu de données sur échec clinique/microbiologique
 - Méthodologies à haut risque de biais, pas d'ajustement

Table 1. Characteristics of included studies

Author	Publication year	Study years	Location	Study type	Bacteria	Carbapenemase	Carbapenem MIC (mg/L)	Polymicrobial	Setting	Infection type	Polymyxin	Combination with	Number of patients
Falagas	2010	2000–07	Greece	Ret	AB CRE PA	NA	NA	NA	mostly ICU	any	colistin	carbapenem	104
Petrosillo	2014	2010–11	Italy, Turkey	Ret	AB KPC PA	NA	NA	yes	ICU	BSI VAP UTI SSTI IAI	colistin	vancomycin tigecycline carbapenem	103 73 82
Mouloudi	2010	2007–08	Greece	nested CC	KP	blaVIM blaKPC blaSHV blaTEM blaCTX-M	>64	NA	ICU	BSI	colistin	aminoglycoside	36
Nguyen	2010	2004–08	USA	Ret	KP	KPC-2 KPC-3	>8	no	mix	BSI	polymyxin B	tigecycline	22
Zarkotou	2011	2008–10	Greece	Ret	KP	blaKPC	NA	no	mostly ICU	BSI	polymyxin B	tigecycline	14
Ku	2012	2009	USA	Ret	AB CRE	blaKPC	NA	yes	mix	BSI HAP UTI SSTI	colistin	tigecycline	90
Simsek	2012	2008–11	Turkey	Ret	AB	NA	NA	NA	ICU	BSI VAP SSTI	colistin	rifampicin	23
Tumbarello	2012	2010–11	Italy	Ret	KP	blaKPC2 blaKPC3	NA	NA	mix	BSI	colistin	tigecycline tigecycline+meropenem	45 38
Tumbarello	2012	2010–11	Italy	Ret	KP	NA	NA	no	mix	BSI	colistin	tigecycline+meropenem	38
Durante-Mangoni	2013	2008–11	Italy	RCT	AB	blaOXA-51-like	≥16	yes	ICU	HAP VAP BSI IAI	colistin	rifampicin	209
Aydemir	2013	2011–12	Turkey	RCT	AB	NA	NA	no	ICU	VAP	colistin	rifampicin	43
Garnacho-Montero	2013	2008–11	Spain	Ret	AB	NA	NA	no	ICU	VAP BSI	colistin	vancomycin	57
Batirel	2014	2009–12	Turkey	Ret	AB	NA	NA	yes	mix	BSI	colistin	carbapenem sulbactam	138 105
Chuang	2014	2009–10	Taiwan	Ret	AB	NA	NA	no	ICU	HAP VAP	colistin	carbapenem	119
Kalin	2014	2011	Turkey	Ret	AB	NA	NA	NA	ICU	VAP	colistin	sulbactam	82
Daikos	2014	2009–10	Greece	Ret	KP	KPC-2 VIM-1	>8	NA	mix	BSI	colistin	tigecycline aminoglycoside both	33 33 39
Kontopidou	2014	2009–10	Greece	Ret/Pro	KP	KPC-2 IM	NA	NA	ICU	VAP BSI UTI SSTI IAI	colistin	aminoglycoside tigecycline both	43 35 30
Lopez-Cortes	2014	2010	Spain	Ret	AB	NA	NA	yes	mix	HAP UTI BSI IAI SSI	colistin	tigecycline	55
Crusio	2014	2009–10	USA	Pro	KPC PA	NA	NA	no	mostly ICU	BSI	polymyxin B	carbapenem	56
Sirijataphat	2014	2010–11	Thailand	RCT	AB	NA	NA	yes	mix	HAP VAP UTI BSI IAI SSTI CNS	colistin	fosfomycin	82
Yilmaz	2015	2011–13	Turkey	Ret	AB	NA	NA	NA	ICU	VAP	colistin	carbapenem sulbactam	50 37
Rigatto	2015	2013–14	Brazil	Ret	AB PA	NA	>32	yes	ICU	BSI HAP VAP UTI IAI	polymyxin B	carbapenem	92
Gomez-Simmonds	2016	2006–13	USA	Ret	KP	blaKPC	>16	no	ICU	BSI	polymyxin B	tigecycline and aminoglycoside	39

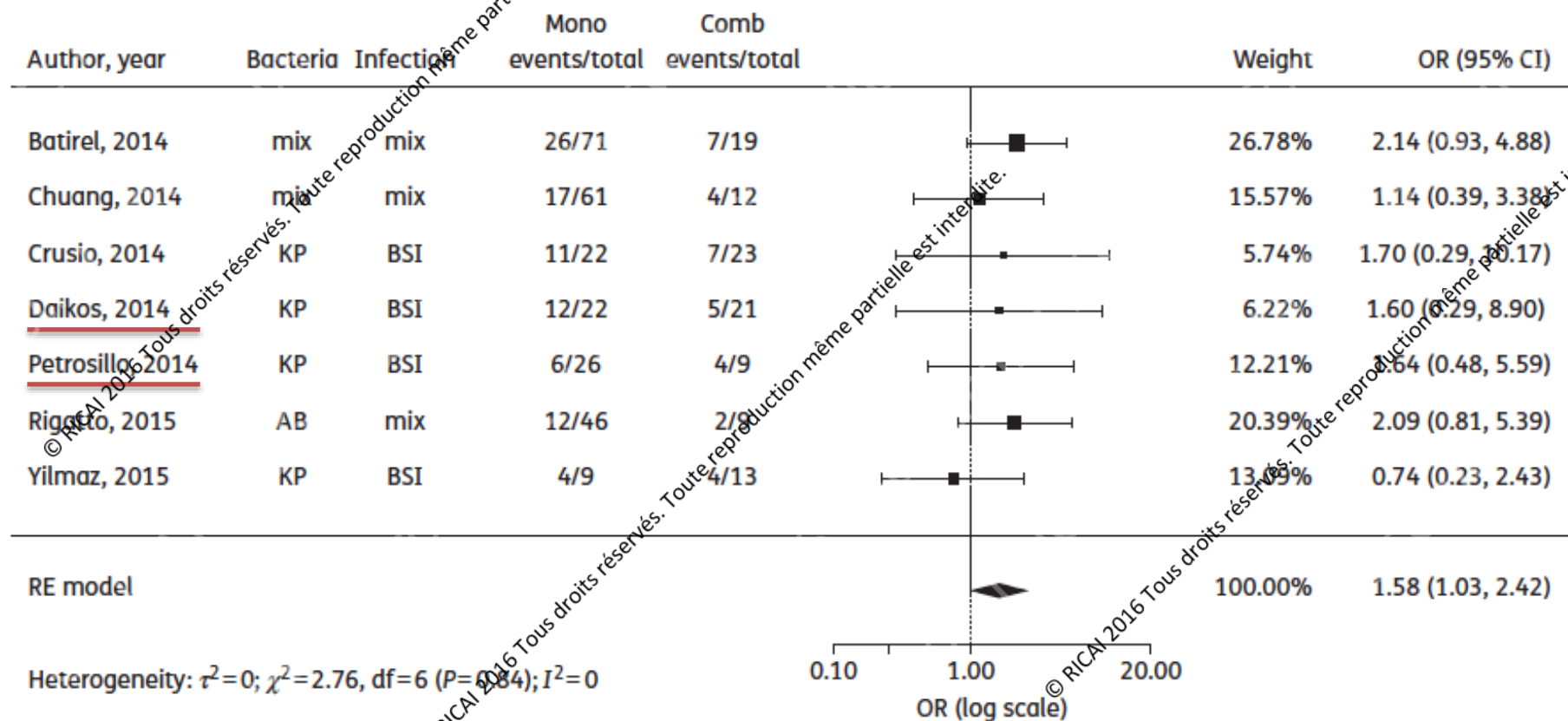


Figure 4. Polymyxin monotherapy versus combination with carbapenems, all-cause mortality. RE, random effects.

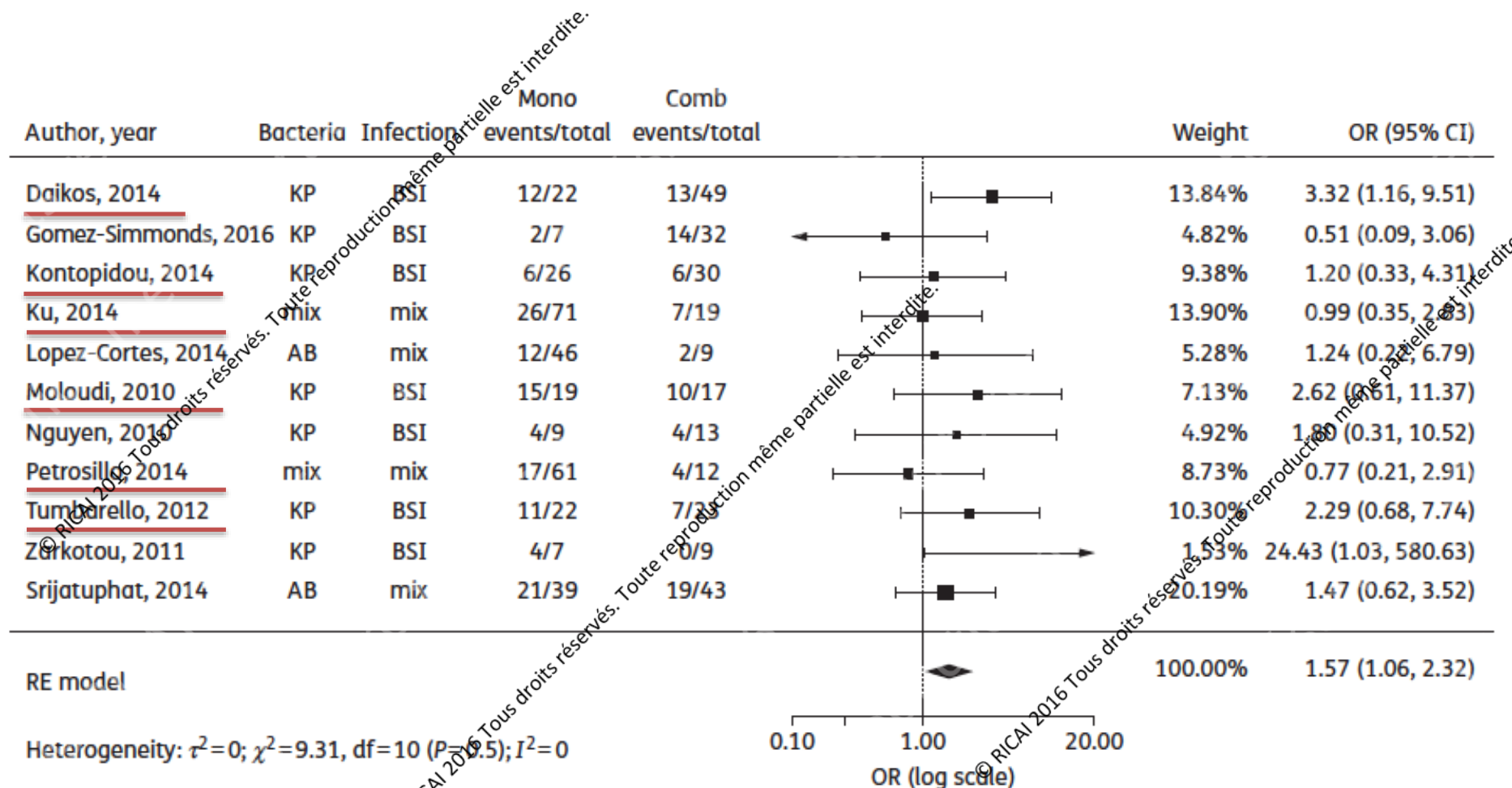


Figure 5. Polymyxin monotherapy versus combination with tigecycline, aminoglycoside or fosfomycin, all-cause mortality.

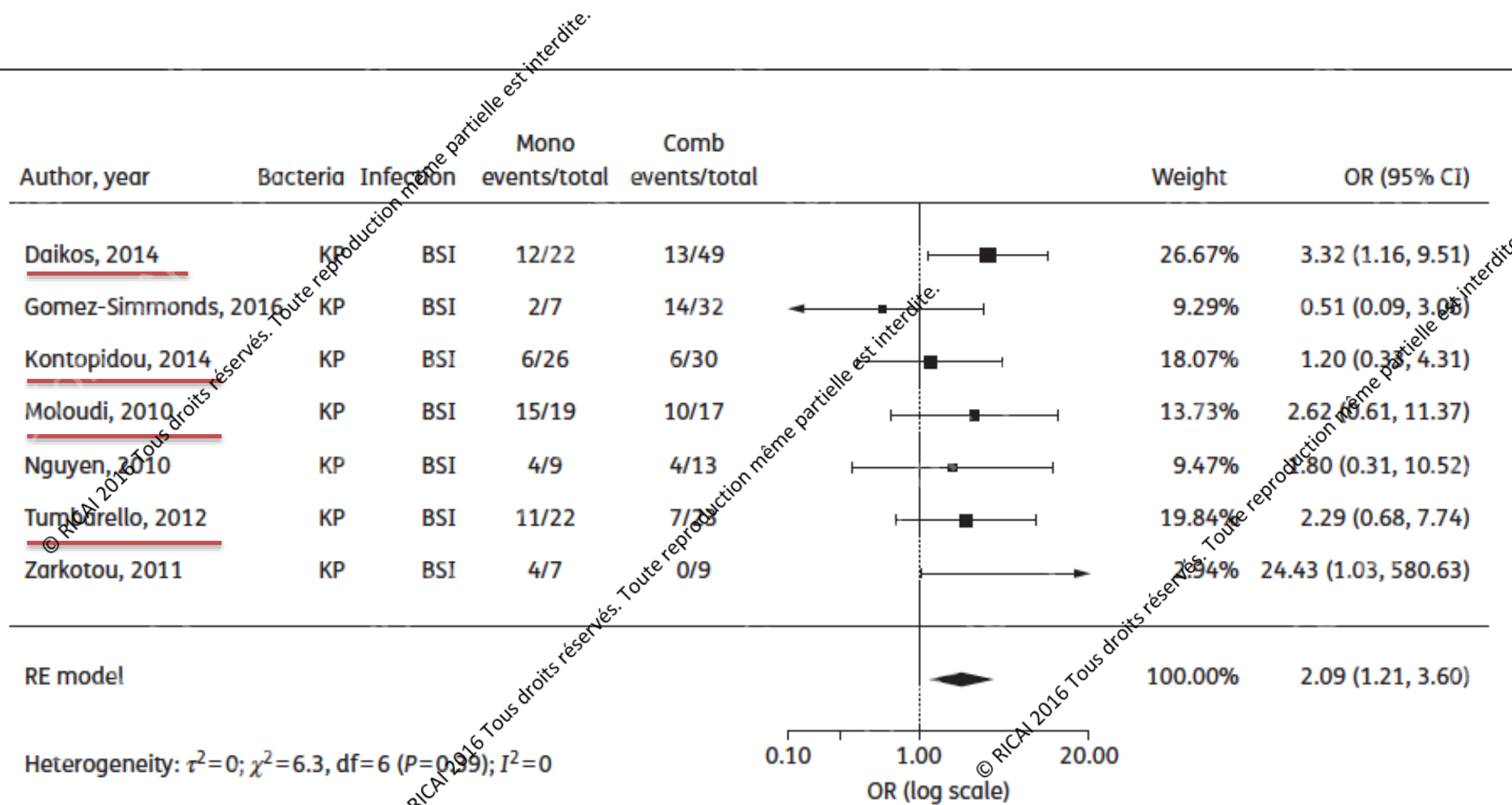


Figure 6. Polymyxin monotherapy versus combination with tigecycline or aminoglycoside in KP BSI, all-cause mortality.

Résultats

- Monothérapie colimycine associée à un risque plus élevé de mortalité dans ces études observationnelles ($\neq$ AB et RCT)
- Mais biais +++

=> On ne peut pas conclure, selon les auteurs

Que faire en pratique?

- Il faut des RCT: coli vs coli/mérop (poso optimisée, études PK/PD prévues)
 - Europe (Italie, Grèce, Israël, oct13-nov16): Multicenter Open-label Randomized Controlled Trial (RCT) to Compare Colistin Alone versus Colistin plus Meropenem (AIDA). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01732250>
 - US (USA, Israël, Taiwan, Thaïlande, fin en 2020): Trial for the Treatment of Extensively Drug-resistant Gram negative Bacilli. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01597973>
- Dépend du contexte
- ESCMID guidelines prévues

BMJ Open Multicentre open-label randomised controlled trial to compare colistin alone with colistin plus meropenem for the treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative infections (AIDA): a study protocol

Yaakov Dickstein,¹ Leonard Leibovici,^{2,3} Dafna Yahav,^{3,4} Noa Eliakim-Raz,^{3,4} George L Daikos,⁵ Anna Skiada,⁵ Anastasia Antoniadou,⁶ Yehuda Carmeli,⁷ Amir Nutman,^{3,7} Inbar Levi,⁷ Amos Adler,⁸ Emanuele Durante-Mangoni,⁹ Roberto Andini,⁹ Giusi Cavezza,⁹ Johan W Mouton,^{10,11} Rixt A Wijma,¹⁰ Ursula Theuretzbacher,¹² Lena E Friberg,¹³ Anders N Kristoffersson,¹³ Oren Zusman,^{2,3} Fidi Koppel,¹ Yael Dishon Benattar,¹ Sergey Altunin,^{14†} Mical Paul,^{1,14} the AIDA consortium



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

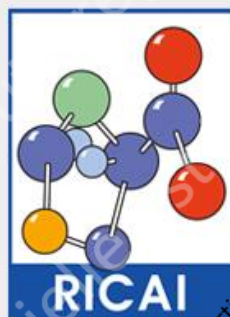
Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com

Systematic review

Proposed primary endpoints for use in clinical trials that compare treatment options for bloodstream infection in adults: a consensus definition

P.N.A. Harris^{1,2,*}, J.F. McNamara^{1,2}, D.C. Lye³, J.S. Davis^{4,5}, L. Bernard⁶, A.C. Cheng^{7,8},
 Y. Doi⁹, V.G. Fowler Jr.¹⁰, K.S. Kaye¹¹, L. Leibovici^{12,13}, J. Lipman^{14,15,16}, M.J. Llewelyn¹⁷,
 S. Munoz-Price¹⁸, M. Paul¹⁹, A.Y. Peleg^{20,21}, J. Rodríguez-Baño²², B.A. Rogers²¹,
 H. Seifert^{23,24}, V. Thamlikitkul²⁵, G. Thwaites^{26,27}, S.Y.C. Tong⁴, J. Turnidge²⁸, R. Utili²⁹,
 S.A.R. Webb³⁰, D.L. Paterson^{1,31}



RICAI 2016

36^{ème} Réunion Interdisciplinaire
de Chimiothérapie Anti-Infectieuse

Merci pour votre attention !

© RICA 2016 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICA 2016 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICA 2016 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.