

Possibilités thérapeutiques des infections à germes multirésistants

N Madani

Service de Réanimation Médicale et de Toxicologie Clinique,
CHU Ibn Sina, Rabat

Introduction

- Emergence de résistances : grave menace pour la santé publique mondiale

Kollef et al. CID 2011

Many studies are trying to use existing antibiotics more properly to fight against pan-resistant *A. baumannii*, while some researchers are trying to find effective new antibiotics.

Cai Y et al

J Antimicrob Chemother 2012; **67**: 1607–1615

- Antibiothérapie actuellement disponible

BGN résistants aux carbapénèmes

Acinetobacter, Pseudomonas, Entérobactéries (Klebsiella)

Sulbactam

Fosfomycine

Tigecycline

Colistine

Associations

Possibilités thérapeutiques

Sulbactam

Fosfomycine

Tigecycline

Colistine

Associations

Sulbactam

- Fortes doses : 8 à 12 g/j
- Données cliniques insuffisantes, effectifs de patients limités

Table 2 Clinical and bacteriologic outcome, mortality rates and adverse events in both study groups

	COL group, n = 15 (%)	Amp/Sulb group, n = 13 (%)	p-Value
<i>Clinical</i>			
Success	9 (60)	9 (61.5)	NS
Improvement	2 (13.3)	1 (7.6)	
Failure	4 (26.6)	3 (23)	
<i>Bacteriological</i>			
Success	10 (66.6)	8 (61.5)	NS
a: Eradication	7 (46.6)	6 (46.1)	
b: Suppression	3 (20)	2 (15.3)	
Failure	5 (33.3)	5 (38.4)	
<i>Mortality</i>			
14 Days	3 (20)	2 (15.3)	NS
28 Days	5 (33.3)	3 (30.0)	NS
<i>Adverse effects</i>			
Nephrotoxicity	5 (33)	2 (15.3)	NS
Other	1 (6.6)	2 (15.3)	NS

Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia

Journal of Infection (2008) 56, 432–436

- De plus résistance en augmentation croissante : jusqu'à 50 %

Possibilités thérapeutiques

Sulbactam

Fosfomycine

Tigecycline

Colistine

Associations

Fosfomycine

- Bactéricide. Activité sur BGN multirésistants : *Pseudomonas* et *Klebsiella*. Pas d'activité sur *Acinetobacter*.
- Utilisation en association nécessaire (résistance)
- Beaucoup d'avantages : bonne diffusion tissulaire (petite molécule) : poumon, os, LCR, endocarde ... , et bien tolérée.

The revival of fosfomycin

Michalopoulos et al.

International Journal of Infectious Diseases 15 (2011)

- Synergie avec carbapénèmes, aminosides, tigecycline et colistine contre BGN multirésistants (carbapénèmases)
- Option thérapeutique mais très peu d'études cliniques.

Fosfomycine

Intravenous fosfomycin for the treatment of nosocomial infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in critically ill patients: a prospective evaluation

Michalopoulos et al.

Clinical Microbiology and Infection, Volume 16 Number 2, February 2010

- 11 patients infectés par *Klebsiella pneumoniae* MDR
- Fosfomycine + autres ATB : colistine, genta, piper/tazo
- Tous ventilés, APACHE II = 23
- Réponse clinique et microbiol = 100%. Mortalité hospit = 18,2%
- Aucun effet secondaire constaté

Possibilités thérapeutiques

Sulbactam

Fosfomycine

Tigecycline

Colistine

Associations

Tigecycline

- Molécule récente. Etudes de non infériorité, AMM (FDA) en 2005
- Cycline (bactériostatique) : activité BGN (*Acinetobacter*). Pas d'activité sur *Pseudomonas*
- Mauvaise diffusion dans le poumon ?
AMM : infections abdominales, peau et parties molles, pneumonies communautaires (2009)
- Effets secondaires digestifs +++
!!! Indications hors AMM (peu de données)
Faible Cmax et résistance possible en cours de ttt (*Acinetobacter*)

Tigecycline

- Doses recommandées : $C_{max} \approx 1,5 \text{ mg/L}$
→ $< CMI_{90} \text{ Acinetobacter } 2 \text{ à } 8 \text{ mg/L}$
- Doublement des doses : 200mg puis 100 mg/12H ?

Cunha. J Clin Microbiol 2009

- Utilisation monothérapie : inf. documentées non Pseudomonas
- Association antipseudomonas en probabiliste

Tigecycline

- En 2010, mise en garde de la FDA d'un excès de mortalité dans les infections graves traitées par tigecycline vs comparateurs, dans les indications hors AMM et avec AMM

Excess Deaths Associated With Tigecycline After Approval Based on Noninferiority Trials

Paritosh Prasad, Junfeng Sun, Robert L. Danner, and Charles Natanson

Clinical Infectious Diseases 2012;54(12):1699-709

Méta analyse de 13 RCT : excès de mortalité et échecs thérapeutiques

Mortality

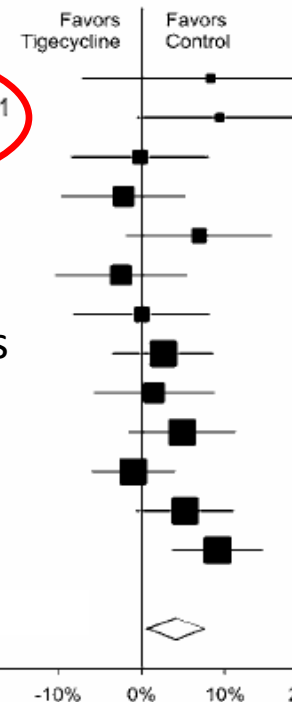


RD = .7%(95% CI, .1%-1.2%), $P = .01$
 $I^2 = 0\%$, $P = .99$

1 décès en plus sur
143 patients traités

Résultats pires
patients les plus
graves

Non-Cures



RD = 2.9%(95% CI, .6%-5.2%), $P = .01$
 $I^2 = 25\%$, $P = .19$

1 échec ttt en plus
sur 34 patients traités

Tigecycline

- Excès de mortalité et échec ttt :
 - tout type d'infection
 - quel que soit le comparateur
- Excès de mortalité : → même dans les indications avec AMM
 - 5 RCT avant 2005 (AMM) !!!

Tigecycline cannot be relied on in serious infections.

Prasad et al. CID 2012

EDITORIAL COMMENTARY

John H. Powers

Because these trials are randomized with similar designs and outcome measures one can causally ascribe the increased mortality to tigecycline and not to other confounding factors.

Clinical Infectious Diseases 2012;54(12):1710-3

The data from Prasad et al show the importance of overall evaluations of antimicrobials and that, even after approval, we must continue to evaluate the evidence on drugs in their particular context of use.

Possibilités thérapeutiques

Sulbactam

Tigecycline

Colistine

Associations

Colistine

- Colistine (polymyxine E, Colimycine®) : ATB polypeptidique naturel (*Bacillus polymyxa*), activité bactéricide concentration dépendante, connu depuis les années 1950 (AMM France 1958)
- Colistiméthate sodique : prodrogue, activité antibactérienne très faible voire nulle. Hydrolyse → Colistine : dérivé actif
- Initialement abandonné : Toxicité supposée (Rein +++)
Efficacité clinique considérée médiocre
- Revient en 1^{ère} ligne : activité sur BGN résistants aux carbapénèmes. *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Klebsiella*

Colistine

Colimycine : un vieil antibiotique
qu'il faut apprendre à connaître

Archives de Pédiatrie 2010;

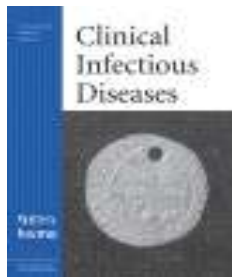
La colistine en réanimation

Réanimation (2008)



Colistin past and future: A bibliographic analysis

Journal of Critical Care (2012)



Colistin: An
Antimicrobial
for the 21st Century?

New information about the
polymyxin/colistin class of
antibiotics

Expert Opin. Pharmacother. (2009)

Lancet Infect Dis 2006



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

Clinical Infectious Diseases 2005;

Colistin: recent data on pharmacodynamics
properties and clinical efficacy in critically ill
patients

Annals of Intensive Care 2011

Polymyxins and their novel derivatives

Current Opinion in Microbiology 2010

Current Opinion in
Microbiology

Multidrug-resistant
Gram-negative infections:
the use of colistin

Expert Rev. Anti Infect. Ther. 8(9), 1009–1017 (2010)

Colistine : efficacité et tolérance

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

Hatem Kallel^{a,*}, Mabrouk Bahloul^a, Leila Hergafi^a, Malek Akrou^a, Wajdi Ketata^a
Hedi Chelly^a, Chokri Ben Hamida^a, Nouredine Rekik^a,
Adnane Hammami^b, Mounir Bouaziz^a

International Journal of Antimicrobial Agents 28 (2006) 366–369

Etude observationnelle prospective

78 infections par Pseudomonas ou Acinetobacter sensibles uniquement colistine

Réponse clinique = 76,9%

IRA = 9%

Colistine : efficacité et tolérance

Safety and efficacy of colistin in *Acinetobacter* and *Pseudomonas* infections: a prospective cohort study

Intensive Care Med (2005) 31:1058–1065

Rosa Reina

Table 2 Outcomes and sites of infection in colistin and noncolistin groups (LOS length of stay)

	Colistin group (n=55)	Noncolistin group (n=130)	<i>p</i>
Treatment duration (days)	13±5	13±6	0.8
Basal creatinine (mg/dl) ^a	0.9±0.2	0.9±0.2	0.6
End creatinine (mg/dl) ^b	1.0±0.3	1.0±0.3	0.9
Day of diagnosis of infection ^c	12 (7–21)	7 (6–13)	0.0001 ^d
Inappropriate empirical treatment	55 (100%)	10 (8%)	0.00001
Treatment delay (hours) ^e	96±24	12±4	0.00001
Alive at hospital discharge	39 (71%)	96 (74%)	0.2
Length of MV (days) ^c	28 (15–48)	20 (12–27)	0.02 ^d
LOS ICU (days) ^c	40 (21–58)	26 (16–43)	0.03 ^d
LOS hospital (days) ^c	61 (29–88)	36 (26–70)	0.54 ^d
<i>Acinetobacter</i> infections	36 (65%)	69 (53%)	0.2
Mortality	10 (27%)	21 (30%)	0.8
<i>Pseudomonas</i> infections	19 (35%)	61 (47%)	0.3
Mortality	7 (37%)	17 (28%)	0.5
Ventilator-associated pneumonia	29 (53%)	86 (66%)	0.2
Mortality	10 (32%)	21 (24%)	0.2
Primary bacteremia	9 (16%)	25 (19%)	0.2
Mortality	2 (22%)	9 (36%)	0.1
Urinary tract infection	10 (18%)	11 (8%)	0.1
Mortality	2 (20%)	2 (20%)	0.2
Other infections ^f	7 (13%)	8 (6%)	0.3
Mortality	3 (43%)	3 (38%)	0.3

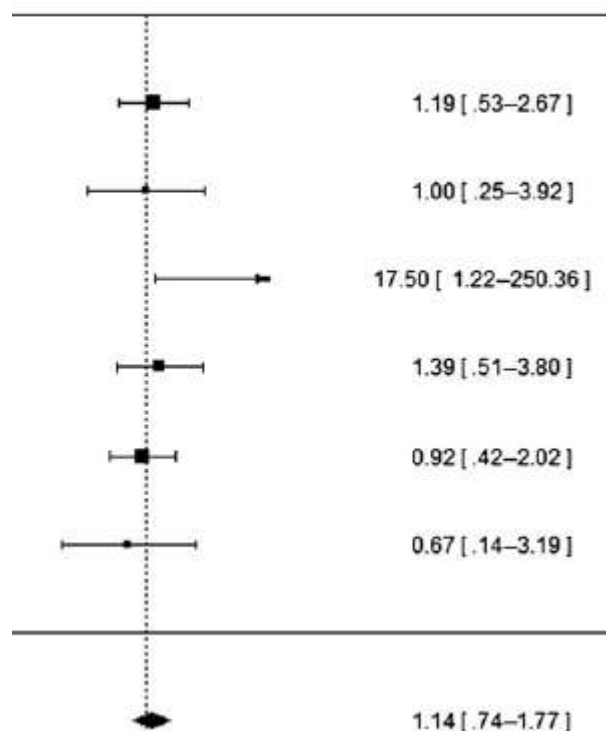
Colistine : efficacité et tolérance

What Is the Efficacy and Safety of Colistin for the Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia? A Systematic Review and Meta-Regression

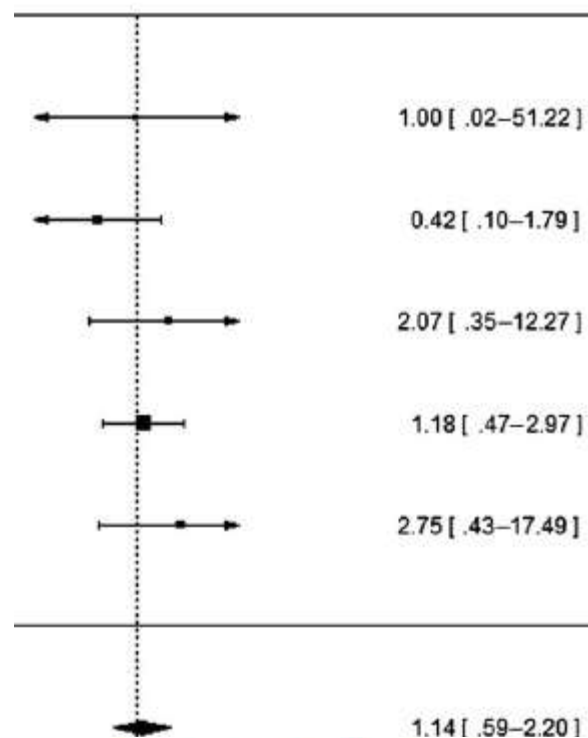
Diana F. Florescu,¹ Fana Qiu,² Megan A. McCartan,³ Cezarina Mindru,¹ Paul D. Fey,⁴ and A. C. Kalil¹

Clinical Infectious Diseases 2012;54(5):670–80

Odds Ratio [95% CI]



Clinical response with colistin compared with control antibiotics



Risk of nephrotoxicity with colistin compared with control antibiotics

Colistine : efficacité et tolérance

J Antimicrob Chemother 2010; **65**: 1019–1027

Effectiveness and safety of colistin: prospective comparative cohort study

Paul M et al

Methods: This was a single-centre, prospective cohort study. Inclusion criteria were microbiologically documented pneumonia, urinary tract infection, surgical site infection, meningitis or bacteraemia treated appropriately with colistin versus imipenem, meropenem or ampicillin/sulbactam (comparators). All consecutive patients Two hundred patients treated with colistin and 295 patients treated with comparators

Mortalité à 30 j : 39 % colistine vs 28,8 % comparateurs; OR=1,58 (1,08 – 2,31)

	Colistin, n=200	Comparators, n=295	P value
Admission from home	133 (66.5)	223 (75.6)	0.027 ^b
Mechanical ventilation	124 (62)	150 (50.8)	0.014 ^b
Urinary catheter	155 (77.5)	203 (68.8)	0.034 ^b
Albumin (g/dL), mean ±SD	n=197, 2.34 ±0.60	n=286, 2.54 ±0.68	0.001 ^b
Appropriate treatment on day of infection presentation, n/N (%)	14/198 (7.1)	36/290 (12.4)	0.056
Treatment with aminoglycosides	23 (11.5)	18 (6.1)	0.032
Creatinine (mg/dL), median (range)	n=200, 1.1 (0.1–9.1)	n=293, 1.0 (0.1–8.8)	0.094
Index treatment for <72 h	28 (14)	14 (4.7)	<0.001

Après ajustement, Mortalité à 30 j : OR=1,44 (0,91 – 2,26); p=0,1

Colistin: new lessons on an old antibiotic

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

Article published online: 20 November 2011

Clin Microbiol Infect 2012; 18: 18–29

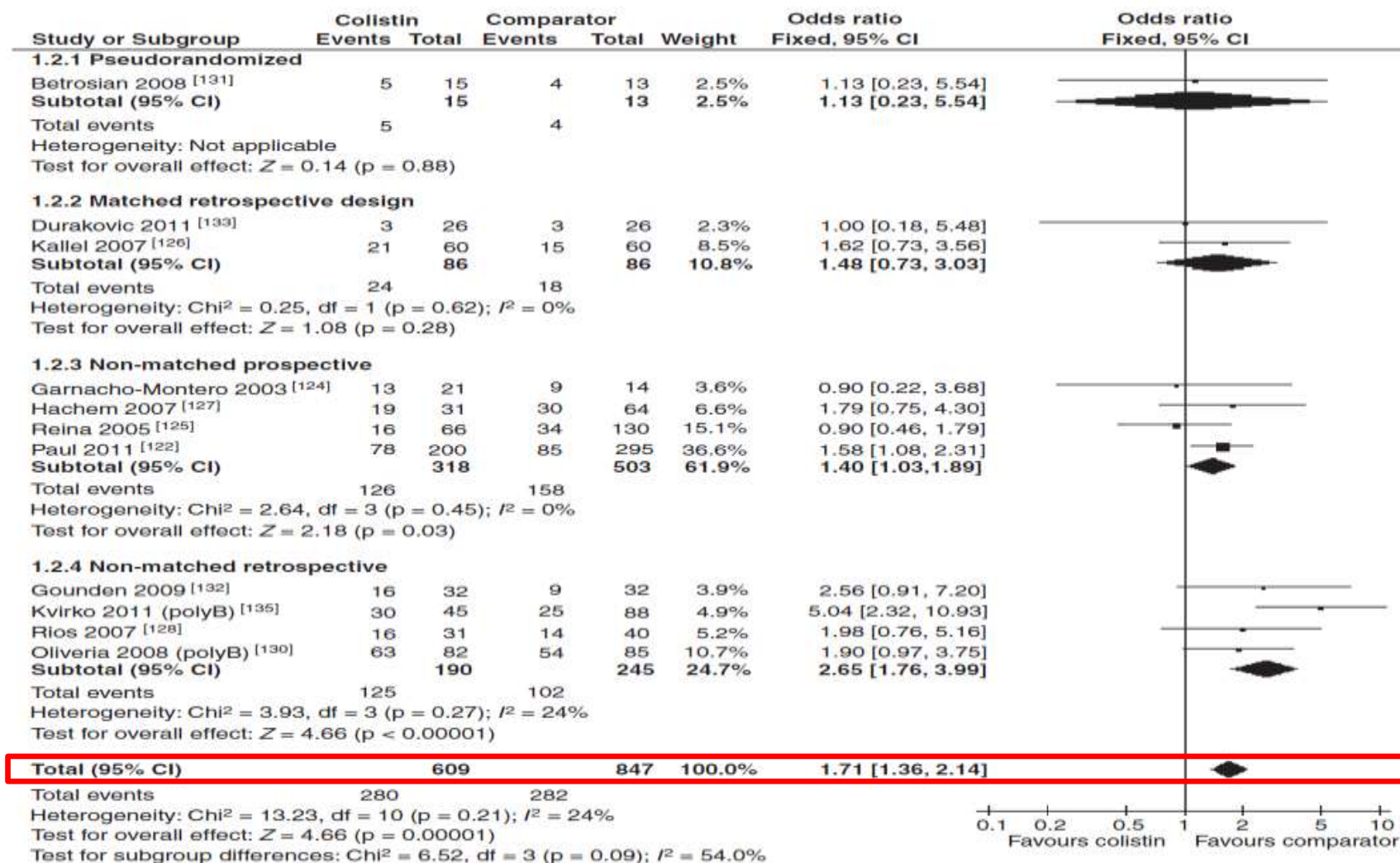


FIG. 1. All-cause mortality in studies comparing colistimethate sodium with other antibiotics. d.f., degrees of freedom.

Colistin: new lessons on an old antibiotic

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

Article published online: 20 November 2011

Clin Microbiol Infect 2012; **18**: 18–29

- La colistine est associée à une plus faible mortalité comparée à une antibiothérapie inappropriée
- A plus forte mortalité **non ajustée** dans quelques études **non randomisées** par rapport aux comparateurs.
- Cependant, elle était administrée à des patients plus graves
- La néphrotoxicité de la colistine n'était pas plus importante dans ces études, et était réversible chez la majorité des patients

Multidrug-resistant Gram-negative infections: the use of colistin

Argyris S
Michalopoulos^{1†} and
Dimitra C Karatza¹

Key issues

- Worldwide, many clinicians (especially intensivists) have obtained valuable experience from the intravenous, aerosolized or intrathecal/intraventricular administration of colistin during recent years, and have been persuaded of its efficacy and safety.
- Randomized controlled trials are needed to determine the appropriate colistin dosage, compare colistin monotherapy with combination therapy, and determine the exact therapeutic role of aerosolized or intrathecal/intraventricular administration of colistin in the treatment of ventilator-associated pneumonia and ventriculitis, respectively.

<http://clinicaltrials.gov/>

Pharmacocinétique/Pharmacodynamie

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Aug. 2009, p. 3430–3436

Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria^{▽†}

D. Plachouras,^{1*} M. Karvanen,² L. E. Friberg,³ E. Papadomichelakis,⁴ A. Antoniadou,¹ I. Tsangaris,⁴

18 patients ICU infectés par BGN multirésistants,

3 M UI/8 H si rein normal, 2 M UI / 8 H si clairance créat < 50 ml/min (EER exclus)

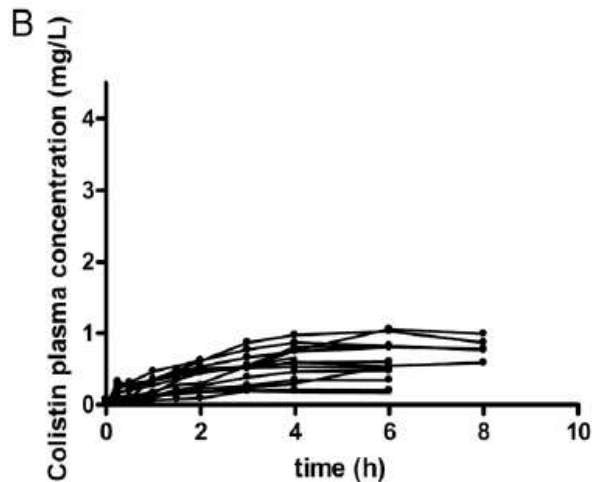


FIG. 1. Observed individual concentrations of CMS (A) and colistin (B) in plasma after the administration of the first dose of CMS

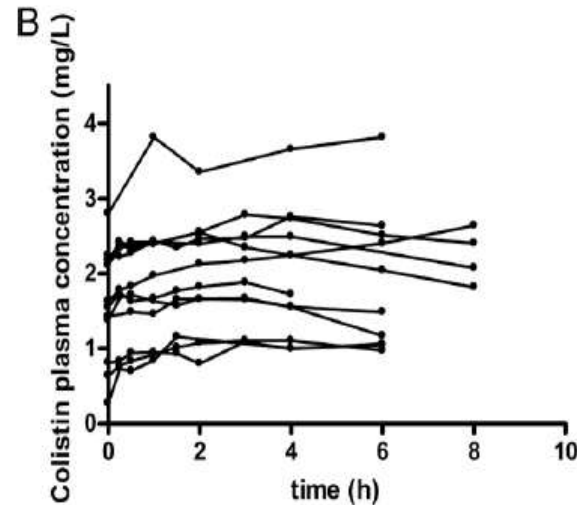


FIG. 2. Observed individual concentrations of CMS (A) and colistin (B) in plasma after the administration of the fourth dose of CMS.

- A l'équilibre, [colistine] < CMI pour plusieurs patients.

Dose de charge de 9 à 12 M UI suivie de 4, 5 M UI / 12 H nécessaires Réa

Pharmacocinétique/Pharmacodynamie

Serum Bactericidal Activity of Three Different Dosing Regimens of Colistin with Impact on Optimum Clinical Use

G.L. DAIKOS¹ - A. SKIADA¹ - J. PAVLEAS² - C. VAFIADI³ - K. SALATAS² - P. TOFAS¹ - K. TZANETOU¹
A. MARKOGIANNAKIS⁴ - G. THOMOPOULOS² - I. VAFIADI¹ - G. PETRIKKOS¹

Journal of Chemotherapy

Vol. 22 - n. 3 (14-?) - 2010

Pouvoir bactéricide du sérum inoculum 5.10^6 Pyocyanique CMI = 1 mg/L x 24 H

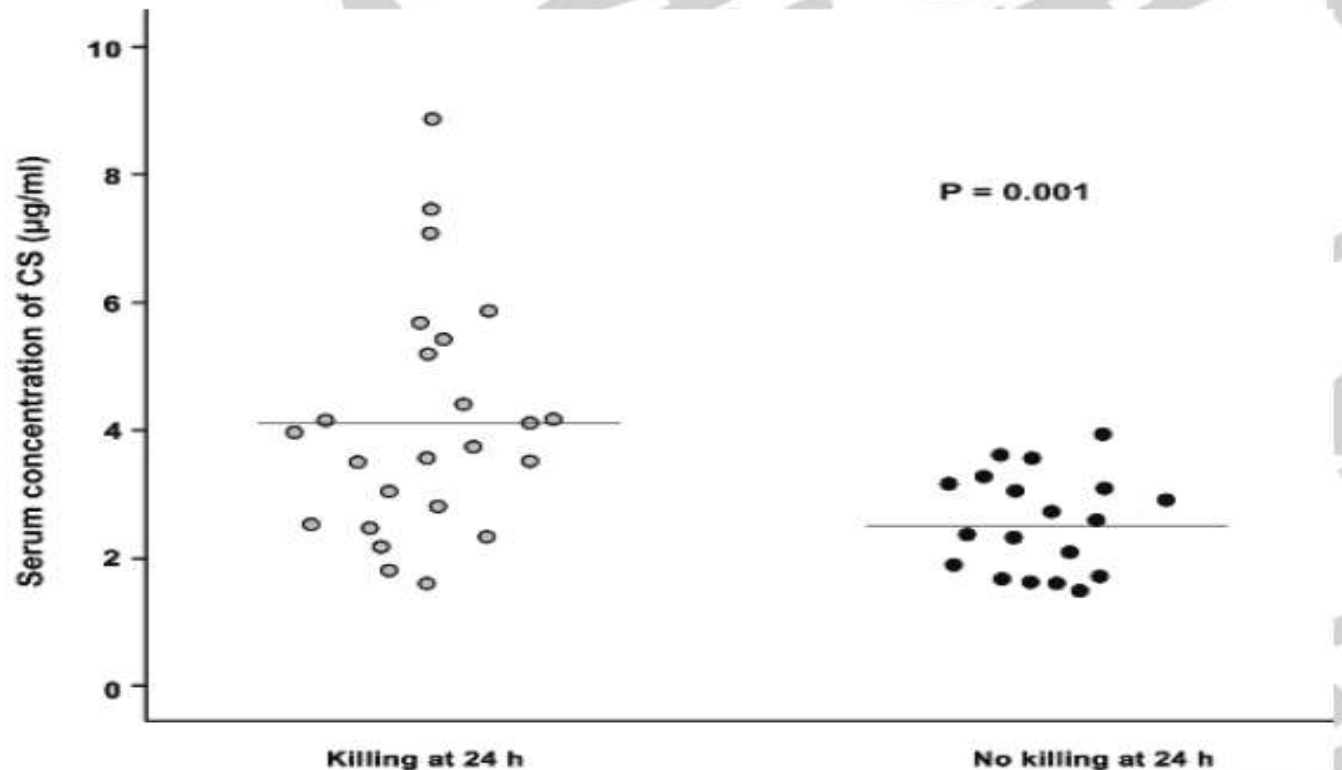


FIGURE 2 - Bactericidal action of serum containing different concentrations of CS (colistin) against *Pseudomonas aeruginosa*. Gray cir-

Pharmacocinétique/Pharmacodynamie

Clinical Therapeutics/Volume 30, Number 1, 2008

Markou et al. 14 patients ICU 6 à 9 M/Ui/j

Patient No.	Infection	Pathogen	Sensitivity*	Colistin		Other Antibiotics	Sepsis Status ²¹		
				MIC, µg/mL	C _{max} /MIC		Day 1	Sampling Day	Response
1	VAP	Ab	Cs	1	3.03	Mer, Lz	Sepsis	Sepsis	Failure
2	VAP	Pa	Cs	≤0.5	≥2.64	Mer, Lz	Sepsis	No sepsis	Response
3	VAP	Ab	Cs	≤0.5	≥5.64	Mer	Sepsis	No sepsis	Response
4	VAP	Ab	Cs, Mer	≤0.5	≥6.74	Mer, Lz	Sepsis	No sepsis	Failure
5	BSI	Kp	Cs, Mer, Tazo	1	1.15	Mer	Sepsis	Sepsis	Response
6	VAP	Ab	Cs	≤0.5	≥5.32	Mer	Septic shock	No sepsis	Response
7	VAP	Ab	Cs, Mer	2	2.12	Mer	Sepsis	Sepsis	Response
8	VAP	Ab	Cs	≤0.5	≥5.28	Mer, Lz	Septic shock	No sepsis	Response
9	BSI	Ab	Cs, Mer	≤0.5	≥10.28	Mer, Lz	No sepsis	No sepsis	Response
10	VAP	Pa	Cs, Mer	≤0.5	≥2.30	Mer, Lz	Septic shock	Septic shock	Response
11	UTI	Pa	Cs	≤0.5	≥6.68	Tazo	Sepsis	No sepsis	Response
12	VAP	Ab	Cs	1	3.37	Mer, Lz, Beg, RMP	Severe sepsis	Sepsis	Failure
13	VAP	Ab	Cs, Mer	≤0.5	≥9.28	Mer	Sepsis	Sepsis	Response
14	BSI	Ab	Cs, Mer	≤0.5	≥4.26	Mer	Severe sepsis	Severe sepsis	Response

C max / CMI large intervalle de valeurs (variabilité interindividuelle)
Dose et rythme administration patients Réa non encore clairement définis par
paramètres PK/PD disponibles. 6 M / j; 9 M ou plus, modalités?

Colistine et résistance

The emergence of colistin resistance has been described in high-use settings.

Hospital outbreak caused by *Klebsiella pneumoniae* producing KPC-2 β -lactamase resistant to colistin

Journal of Hospital Infection 76 (2010) 70–73

Outbreak of Colistin-Resistant, Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in Metropolitan Detroit, Michigan^v

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Feb. 2011, p. 593–599

High rates of resistance to colistin and polymyxin B in subgroups of *Acinetobacter baumannii* isolates from Korea

Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2007) **60**, 1163–1167

- Ne l'utiliser que si c'est nécessaire
- A dose et à durée suffisantes
- De préférence en association

Possibilités thérapeutiques

Sulbactam

Fosfomycine

Tigecycline

Colistine

Associations

Associations

- La Colistine doit probablement être utilisée en association

PJ Bergen et al. Curr Opin Infect Dis 2012

- [colistine] Plasmatiques efficaces rarement atteintes avec doses maximales possibles surtout si CMI ≥ 1 mg/L (toxicité dose dépendante)
- Associations synergiques ou additives avec de nombreux ATB
- Synergie même si résistance (mode d'action)
- Eviter l'apparition de résistances ?

Associations

Espèces bactériennes	Produit	% de souches exprimant une synergie
<i>A. baumani</i>	Rifampin	88 $\square$ 100
	Imipenem	88
	Minocyclin	92
<i>P. aeruginosa</i>	Rifampin	12 $\square$ 100
	Imipenem	80
	Ceftazidin	100
	Azithromycin	40 $\square$ 70
<i>K. pneumoniae</i>	Rifampin	89
	Imipenem	44
<i>S. maltophilia</i>	Rifampin	63
	Co-trimoxazole	44

Associations

Colistin *vs.* the combination of colistin and rifampicin for the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia

Epidemiology and Infection / FirstView Article / September 2012, pp 1 - 9

Aydemir H et al

- Etude prospective comparative randomisée

Variables	Total (n = 43)	Colistin group (n = 22)	Colistin + rifampicin group (n = 21)	P
Clinical response (%)	20 (46.5)	9 (40.9)	11 (52.4)	0.654
Laboratory response (%)	22 (51.2)	10 (45.5)	12 (57.1)	0.645
Radiological response (%)	18 (41.9)	7 (31.8)	11 (52.4)	0.290
Microbiological response (%)	28 (65.1)	13 (59.1)	15 (71.4)	0.597
Time to microbiological clearance (days), mean ± s.d.	3.8 ± 1.4	4.5 ± 1.7	3.1 ± 0.5	0.029
In-hospital mortality (%)	29 (67.4)	16 (72.7)	13 (61.9)	0.666
VAP-related mortality (%)	22 (51.2)	14 (63.6)	8 (38.1)	0.171

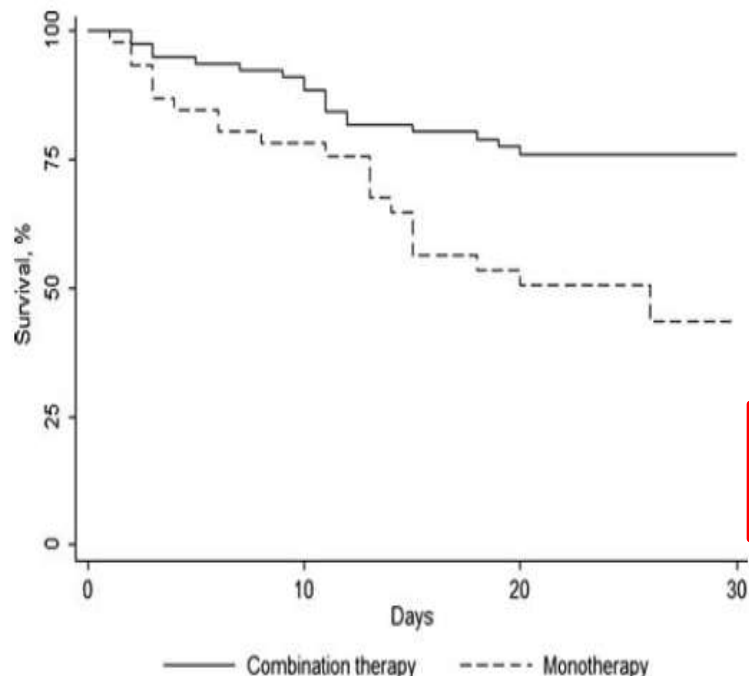
Associations

Predictors of Mortality in Bloodstream Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase–Producing *K. pneumoniae*: Importance of Combination Therapy

Clinical Infectious Diseases 2012;55(7):943–50

Tumbarello M et al

- Rétrospective multicentrique, monothérapie vs associations
- 125 bactériémies à KPC sensibles à la tigecycline et à la colistine



Variable	P Value	OR (95% CI)
Presentation with septic shock	.008	7.17 (1.65–31.03)
Inadequate initial antimicrobial treatment	.003	4.17 (1.61–10.76)
High APACHE III score	<.001	1.04 (1.02–1.07)
Postantibiogram therapy with tigecycline + colistin + meropenem	.01	0.11 (.02–.69)

Possibilités thérapeutiques et résistance à la colistine

Associations synergiques contre les germes sensibles à la colistine le sont également invitro contre les germes résistants

Arroyo et al. Antimicrob Agents Chemother 2009

Peck et al. J Med Microbiol 2012

Conclusion

- Sulbactam, fosfomycine : possibilités thérapeutiques mais très peu de données
- Tigecycline : à éviter dans les infections graves sauf probablement en association
- Colistine : Dose de charge 9 à 12 M UI?
Doses en cas d'insuffisance rénale?
Place de la nébulisation?
- Associations :
Colistine et/ou tigecycline + carbapénèmes ou rifampicine : les plus étudiées
Colistine et/ou tigecycline + ceftazidime, sulbactam, fosfomycine, aminosides ?

EDITORIAL COMMENTARY

How Soon Is Now? The Urgent Need for Randomized, Controlled Trials Evaluating Treatment of Multidrug-Resistant Bacterial Infection

Merci pour votre attention