

Succès du traitement (tt) avec daptomycine (DAP) dans le traitement des infections sur matériel intravasculaire : résultats de EU-CORE (European Cubicin® Outcomes Registry and Experience)

L. Legout, A. Guleri, R. Utili (Tourcoing, FR ; Blackpool, UK ; Naples, IT au nom des investigateurs EUCORE)

OBJECTIFS

Objectifs : Les IMI, pour lesquelles il n'y a pas de recommandations en termes de choix et de durées de tt, sont associées à une morbi-mortalité significative. Leurs traitements nécessitent souvent une antibiothérapie à large spectre couvrant notamment les staphylocoques y compris métri-R, les bacilles à gram négatif et les anaérobies. Nous rapportons les données des patients traités pour une IMI par une association comprenant DAP, inclus dans EU-CORE entre janvier 2006 et avril 2012.

Méthodes : Les données ont été recueillies dans EU-CORE, étude multicentrique non-interventionnelle internationale. Les pts avec une IMI et ayant reçu au moins une dose de DAP ont été inclus. Les résultats sont évalués (guérison et amélioration = succès, échec, non évaluable) et la sécurité d'emploi jusqu'à 30j après la fin du tt.

Résultats : Sur 5 551 pts, 138 avaient une IMI, 52% avaient un âge ≥ 65 ans (homme : 67%). Enfin 99% avaient des co-morbidités : cardiovasculaires (73%) et gastrointestinales (19%). Les principaux sites d'infections étaient les poumons (28%) et l'abdomen (14%). Les principaux germes étaient S coagulase négative (31%), S. aureus (27% dont 61% SARM) : cultures disponibles pour 88% des pts. DAP a été initiée en tt empirique (54% des pts) et 2ème ligne (72%). La dose initiale était de 6 mg/kg (49%), 20% ont reçu ≥ 6 mg/kg et la durée médiane de tt était de 12 j (1-300). Une chirurgie pendant le tt a été pratiquée chez 60% des pts, dont l'ablation du matériel (49%). Les pts (77%) ont reçu une antibiothérapie concomitante : carbapénèmes (23%) et pénicillines (20%). Le taux de succès clinique était de 72%, 84% si ablation du matériel. DAP a été bien tolérée : des événements indésirables (EI) et des EI graves pouvant être liés à DAP rapportés dans 4% (dont 1 élévation de CPK) et 1% des cas.

Conclusion : DAP a été bien tolérée et s'est avérée efficace en mono thérapie ou en combinaison dans le tt des IMI.

INTRODUCTION

- Les infections sur matériel intravasculaire sont associées à une morbi-mortalité significative.
- Ces infections sont la plupart du temps traitées par une antibiothérapie agressive suivie par l'ablation du matériel. Comme la majorité des patients présentent des comorbidités associées, une nouvelle intervention reste délicate et le traitement antibiotique reste la seule option.
- Il n'y a pas de recommandations en termes de choix et de durées de traitement de ces infections.
- Leurs traitements nécessitent souvent une antibiothérapie à large spectre incluant parfois des associations d'antibiotiques. Les germes le plus souvent impliqués dans ces infections mono ou polymicrobiennes sont les Staphylocoques.
- La DAP est approuvée en Europe pour le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM), l'endocardite infectieuse du cœur droit (EID) due à *Staphylococcus aureus* et une bactériémie à *Staphylococcus aureus* (BSA) associée à une EID ou une ICPTM. Toutefois, il y a peu de données sur le traitement par DAP des infections sur matériel intravasculaire.

OBJECTIF

L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la DAP dans le traitement des infections sur matériel intravasculaire.

METHODES

- EU-CORE (European Cubicin® Outcomes Registry and Experience, registre européen des résultats et de l'expérience avec la Cubicin®) est un registre multicentrique, rétrospectif, non interventionnel destiné à recueillir des données sur les caractéristiques et les résultats cliniques des patients traités par DAP dans les pays européens, en Russie, en Amérique latine et en Inde.
- Un formulaire de déclaration de cas et un protocole normalisés ont été utilisés pour recueillir les informations démographiques et cliniques sur les patients ayant été traités par DAP de janvier 2006 à avril 2012.

Critères d'éligibilité

- Les patients avec une infection sur matériel intravasculaire, ayant reçu au moins une dose de DAP, ayant eu 30 jours de suivi post-traitement et ne faisant pas partie d'un essai clinique contrôlé, ont été inclus.

Évaluations de la sécurité d'emploi et de l'efficacité

- Les investigateurs ont évalué les résultats cliniques à la fin du traitement par DAP selon les critères définis dans le protocole (Tableau 1).

Tableau 1. Définitions des résultats cliniques

Réponse	Guérison	Amélioration
Réussite* (Guérison ou amélioration)	<ul style="list-style-type: none"> Signes et symptômes cliniques résolus (et/ou) Aucun antibiotique supplémentaire (ou) Culture négative à la fin du traitement 	<ul style="list-style-type: none"> Résolution partielle des signes et symptômes cliniques (et/ou) Traitement supplémentaire (par exemple, antibiotiques par voie orale)
Échec*	<ul style="list-style-type: none"> Aggravation ou apparition de signes/symptômes nouveaux/récurrents (ou) Nécessité d'une nouvelle antibiothérapie (ou) Culture positive signalée à la fin du traitement 	
Non évaluable*	<ul style="list-style-type: none"> Impossibilité de déterminer une réponse, manque d'information* 	

* Selon l'évaluation de l'investigateur

- La réussite clinique correspond aux patients pour lesquels le résultat obtenu est une guérison ou une amélioration.
- L'analyse de la sécurité d'emploi comprend toutes les déclarations d'événements indésirables (EI) et d'événements indésirables graves (EIG) ; les investigateurs ont déterminé la sévérité des EI.

Références

- Utili R et al. *Int J Antimicrob Agents*. 2007 ; 30 Suppl 1 :S42-50.
- Homer-Varnasinkam S. *Int J Infect Dis*. 2007 ; 11 Suppl 1 :S17-22.
- Novartis Europharm Ltd. Cubicin (daptomycine) Summary of Product Characteristics.
- Bauer J et al. *Am J Surg*. 2006 ; 192(3) :344-54.

RESULTATS

Caractéristiques et données démographiques des patients

- Sur les 5551 patients inclus dans EUCORE entre 2006 et 2012, 138 avaient une infection sur matériel intravasculaire.
- La majorité des patients soit 136 (99%) avaient des maladies sous-jacentes dont 100 (73%) patients une prédominance cardiovasculaire (Tableau 2).

Tableau 2. Caractéristiques démographiques et initiales des patients

Paramètres	Patients N = 138*
Sexe	
Hommes, n (%)	92 (67)
Age, moyenne en années (écart-type [SD])	63 \pm 15
Tranche d'âge, n (%)	
≥ 65 ans (y compris ≥ 75 ans)	71 (52)
≥ 75 ans	33 (24)
Race, n (%)	
Caucasien	106 (89)
Poids corporel, moyenne en kg (écart-type, [SD])	70 \pm 14
Contexte avant traitement par DAP, n (%)	
Hôpital	115 (83)
Résidence médicalisée/Maison de soins prolongés	2 (1)
Résidence en collectivité	21 (15)
Insuffisance rénale sévère (CrCl < 30 mL/min)	26 (19)
Patients sous hémodialyse	15 (46)
Maladies sous-jacentes significatives (> 15%, n (%))	139 (99)
Pathologie cardiovasculaire	100 (73)
Pathologie gastro-intestinale	26 (19)
Pathologie pulmonaire	25 (18)
Diabète	24 (17)
Pathologie rénale	23 (17)
Pathologie oncologique	21 (15)

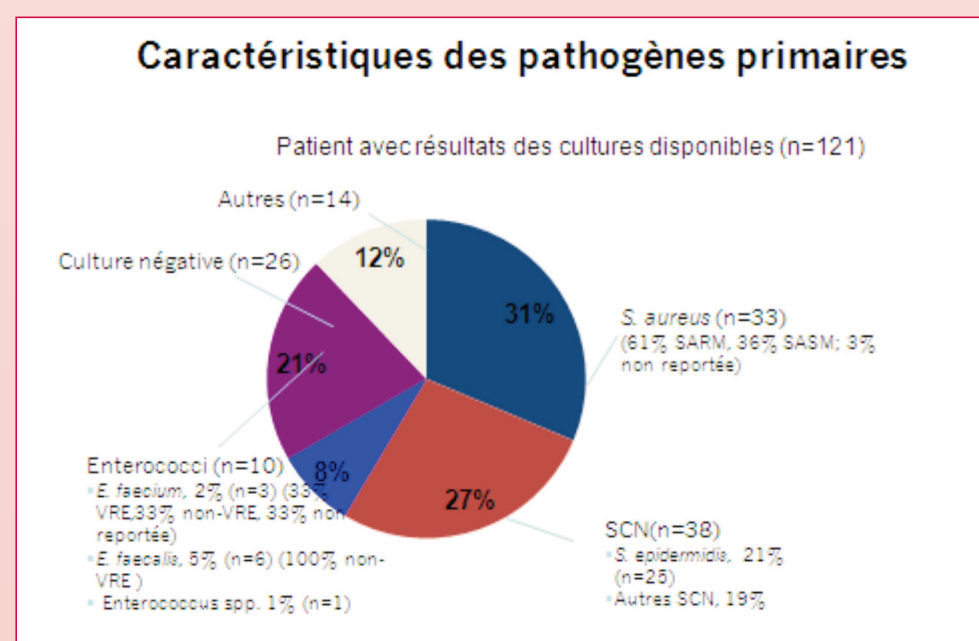
- Le principal site anatomique d'infection intravasculaire était la poitrine chez 39 (28%) patients (Tableau 3).

Tableau 3. Sites anatomiques de l'infection principale

Site anatomique (plusieurs sites possibles)	Patients N = 138, n (%)
Thorax	39 (28)
Abdomen	19 (14)
Membres inférieurs	13 (9)
Membres supérieurs	11 (8)
Tête et cou	8 (6)
Aine	7 (5)
Autres*	37 (27)
Autres* inclus les autres sites	

- Des échantillons de culture étaient disponibles pour 121 (88%) patients dont 95 (79%) avaient une culture positive.
- Chez les patients avec une culture positive, les agents pathogènes les plus fréquemment isolés ont été les Staphylocoques à coagulase négative (SCN 45% ; 38 patients) suivis par *Staphylococcus aureus* (SA 27% ; 33 patients). Des *Staphylococcus aureus* méthicilline-résistant (SARM) ont été isolés chez 20 (61%) patients (figure 1).

Figure 1. Caractéristiques des pathogènes primaires



Traitements antibiotiques concomitants

- La DAP a été utilisée en traitement empirique chez 74 (54%) patients, en cas d'infection à SARM chez 46 (33%) patients.
- La daptomycine a été plus souvent utilisée en 2ème intention de traitement chez 99 (72%) des patients.
- L'antibiotique le plus souvent utilisé était la vancomycine chez 37 (27%) patients, les pénicillines chez 35 (25%) des patients. Les céphalosporines, carbapénèmes et aminoglycosides étaient donnés à part égale à 23 (17%) des patients. Certains patients ont reçu avant la DAP plus d'un antibiotique. La principale raison d'arrêt de l'antibiothérapie était les échecs de traitement (30%).
- La majorité des patients hospitalisés, 103 (77%), a reçu des antibiotiques de façon concomitante avec la DAP, le plus souvent des carbapénèmes (23%, 32 patients), des pénicillines (20%, 27 patients) et des aminoglycosides (15%, 21 patients).

Posologie et durée du traitement par DAP

- La dose médiane initiale était 6 mg/kg (4-11 mg/kg). La dose la plus fréquemment utilisée était 6 mg/kg (n=68 ; 49%) suivie par ≥ 8 mg/kg et ≤ 10 mg/kg (n=25 ; 18%) et enfin 4 mg/kg chez 16 (13%) patients.
- La dose de 6 mg/kg a été donnée à la fréquence d'une fois par jour chez 56 (41%) patients et toutes les 48 heures chez 12 (9%) des patients.
- La dose finale la plus fréquemment utilisée était 6 mg/kg (n=69, 50%) suivie par ≥ 8 mg/kg et ≤ 10 mg/kg (n=29 ; 21%) et enfin 4mg/kg chez 16 (12%) patients.

CONCLUSION

- La DAP a démontré une bonne efficacité en monothérapie ou en combinaison. On note une tendance à de meilleurs taux de succès pour les patients ayant eu une chirurgie concomitante (retrait du matériel) et moins d'échec de traitement pour les patients recevant la dose de 6 mg/kg.
- La DAP a présenté un profil de tolérance favorable avec peu d'EI ou EIGs liés à son utilisation.

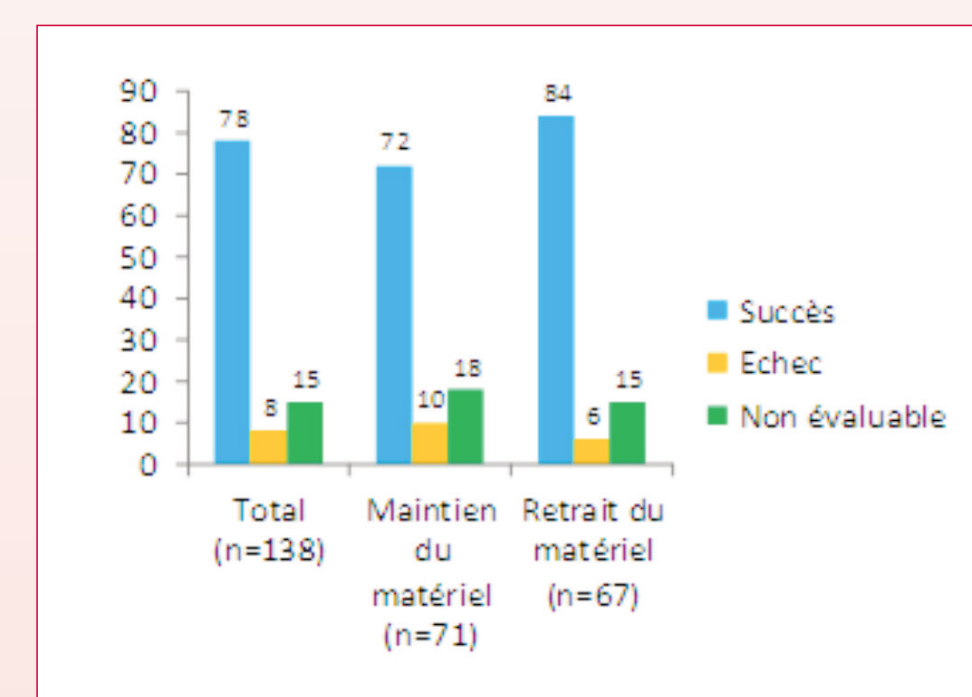
Durée médiane du traitement par DAP

	Jours (min-max)
Total (n=138)	12 (1-300)
Patients hospitalisés (n=133)	10 (1-108)
Ambulatoires (n=24)	20 (2-290)

Résultats du traitement

- Le taux de succès clinique global du traitement par DAP a été de 78% (n=107), 51(37%) patients étaient guéris et 56 (41%) améliorés. Enfin 11 (8%) des patients étaient en échec de traitement et 20 (15%) étaient non évaluable. Figure 2
- Le taux de succès clinique chez les patients qui recevaient la DAP en monothérapie était de 76% versus 79% avec une antibiothérapie concomitante.
- Les taux de succès étaient sensiblement les mêmes que les patients recevant la DAP en 1ère intention ou en 2ème (79% vs 78%).
- On observait un taux de succès de 84% en cas de retrait du matériel versus 72% si ce dernier était maintenu. Figure 2

Figure 2. Evolution clinique en fonction du retrait ou non du matériel



- Les taux de succès cliniques en fonction des pathogènes sont de 82% pour les SCN et 79% pour les SA. Figure 3

Figure 3. Résultats cliniques en fonction des pathogènes

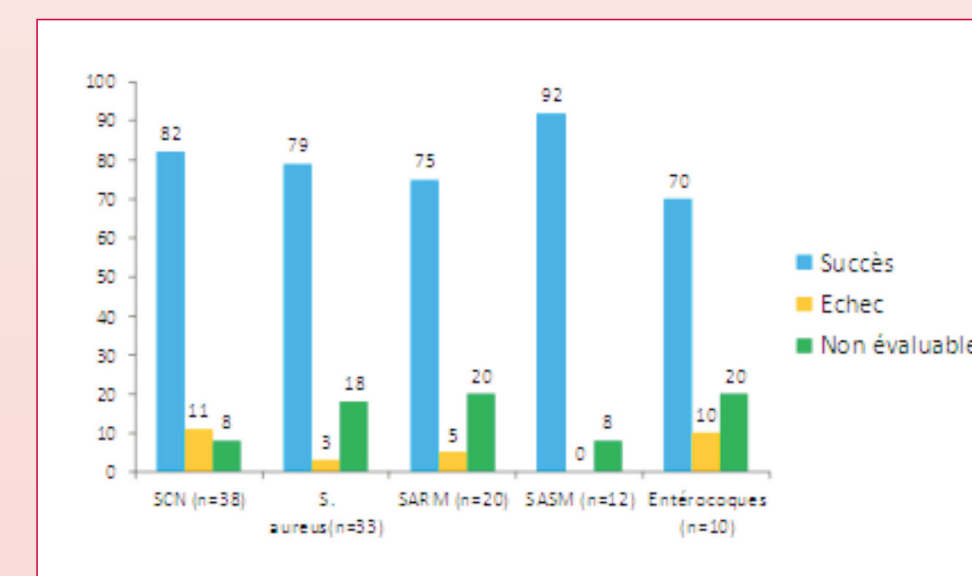
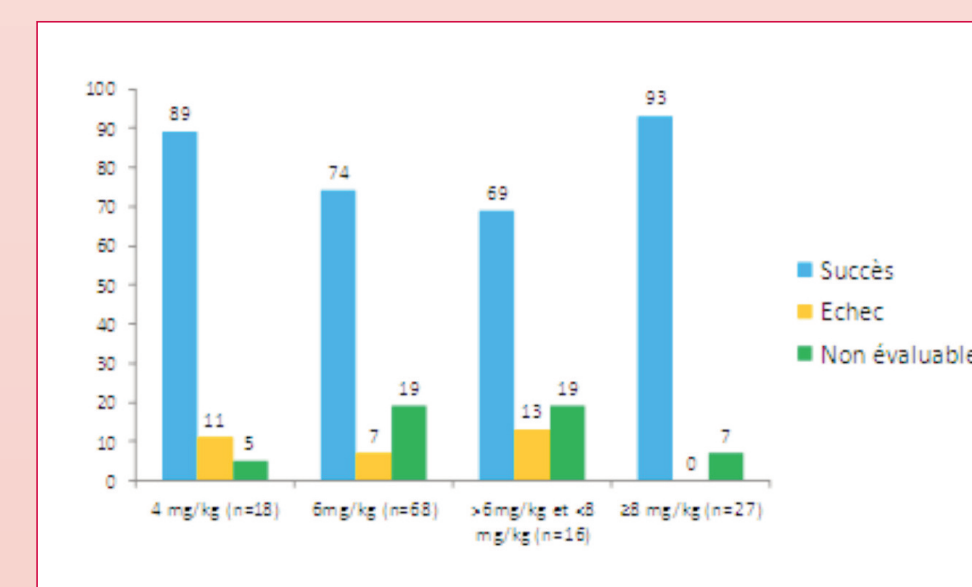


Figure 4. Résultats cliniques en fonction de la dose de DAP



Sécurité d'emploi et tolérance

- Des événements indésirables (EI) et événements indésirables graves (EIG), indépendamment de tout lien avec la DAP, ont été signalés chez respectivement 23 (17%) et 13 (9%) des patients.
- Une élévation de la créatine phosphokinase (CPK) (> 10xLNS) a été observée chez 1 patient (1%) il y a eu résolution de l'événement.
- Des arrêts de traitement dus à des EI, indépendamment de tout lien avec la DAP, ont été rapportés chez 9 (7%) patients.
- Des EI et EIG possiblement liés à la DAP ont été rapportés chez respectivement 6 (4%) et 1 (1%) des patients (Tableau 4). Les EIGs possiblement liés à la DAP ont été résolus.

Tableau 4. EI et EIG possiblement liés à la DAP

Système organique principal	Patients N = 138, n (%)
EI	6 (4)
Affection des tissus sous-cutanés et de la peau	3 (2)
Troubles du système nerveux	1 (1)
Troubles respiratoire, thoracique et médiastinique	1 (1)
Investigations	1 (1)
EIG	1 (1)
Troubles du système nerveux (neuropathie périphérique)	1 (1)