

Succès du traitement (tt) avec daptomycine (DAP) dans les bactériémies liées aux cathéters (BLC) : 6 ans d'expérience. Résultats de EU-CORE (European Cubicin® Outcomes Registry and Experience)

C. Floriot (1) ; F. Nikolaidis (2) ; A Beiras-Fernandes (3) ; R Utili (7) (1) Service de réanimation Polyvalente, CHI de la Haute-Saône, Vesoul ; (2) Division Internal Medicine, Hospital, Thessalonique, Grèce ; (3) Division of Thoracic and Cardiovascular surgery, Goethe University, Frankfurt, Allemagne ; (4) Department of Cardiothoracic and respiratory sciences, Hopsital, Naples, Italie.

OBJECTIFS

Objectifs

En raison de l'augmentation de la fréquence des procédures invasives, de plus en plus de patients (pts) sont exposés au risque de BLC. Les BLC sont dues fréquemment à des germes à Gram positif comme les *S. coagulase négative* (SCN) ou les *S. aureus* (SA). Nous analysons l'expérience du tt des BLC par DAP entre 01/2006 et 04/2012.

Méthodes

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

Résultats

Sur 5551 pts inclus, 573 avaient une BLC, 40% d'âge \geq 65 ans (homme : 62 %) et 95% avaient des co-morbidités : cardiovasculaires (48%), rénales (24%) et cancers (30%). Dans cette cohorte, 44% ont reçu DAP en tt empirique, 68% en tt de 2^{ème} intention. DAP a été administrée à la dose de 6 mg/kg (56%) avec une durée médiane de tt de 10j (1-173). Les principaux germes étaient SCN (45%) et SA (28% dont 58% de SASM) : cultures disponibles pour 535 pts (93%). Les pts (73%) ont reçu une antibiothérapie concomitante : carbapénèmes (33%) et pénicillines (19%). Des données sur l'ablation du cathéter sont disponibles pour 158 pts : 48% avant l'instauration du tt, 20% dans les 2j suivant le début du tt et 10% à la fin du tt. Le taux de succès clinique était de 78%, 83% si ablation du cathéter. Le taux de succès était meilleur si DAP était prescrite en 1^{ère} intention (83%) vs 2^{ème} intention (76%). Les taux de succès étaient de 86% pour les SCN et 82% pour SA. DAP a été bien tolérée : des événements indésirables (EI) et des EI graves pouvant être liés à DAP rapportés respectivement dans 3% (dont 5 élévations de CPK) et 1% des cas.

Conclusions

DAP a été bien tolérée et s'est avérée efficace comme tt des BLC en 1^{ère} ou 2^{ème} intention en pratique courante.

INTRODUCTION

- En raison de l'augmentation de la fréquence des procédures invasives ces dernières années, de plus en plus de patients (pts) sont exposés au risque de BLC.
- Les BLC sont dues fréquemment à des germes à Gram positif (G+) tels que *Staphylococcus aureus* (SA) et les staphylocoques à coagulase négative (SCN).
- La DAP est un lipopeptide cyclique ayant une activité bactéricide rapide contre des agents pathogènes à Gram positif et qui a montré son efficacité sur les infections impliquant du biofilm dans les modèles précliniques.
- La DAP est approuvée en Europe pour le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous (lcPTM), l'endocardite infectieuse du cœur droit (EID) due à *Staphylococcus aureus* et une bactériémie à *Staphylococcus aureus* (BSA) associée à une EID ou une lcPTM.

OBJECTIF

L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la DAP des bactériémies liées à la pose d'un cathéter.

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.
- Tous les patients ayant une bactériémie liée à pose d'un cathéter et ayant reçu de la DAP ont été inclus dans cette analyse.

Critères d'éligibilité

Les patients 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

- Del Pozo JL, et al. *Int J Clin Pract*. 2012; 66(3) :305-8
- Naber CK, et al. *Clin Infect Dis*. 2009; 48 (Supplement 4) :S231-S237
- Cotroneo N, et al. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008; 52(6) :2223-2225
- Lette B, et al. *Curr Microbiol*. 2011; 63(3) :313-317
- Novartis Europharm Ltd. Cubicin® (Daptomycin) Summary of Product Characteristics 2010
- Liu C, et al. *Clin Infect Dis*. 2011; 52(3) :e18-e15
- Mensa J, et al. *Rev Esp Quimioter*. 2008; 21(4) :67-92
- Moise PA, et al. *Lancet Infectious Dis*. 2009; 9 :617-624
- Cotroneo N, et al. *Rev Esp Quimioter*. 2011; 24(3) :154-63
- Novartis Europharm Ltd. Cubicin (daptomycin) Summary of Product Characteristics.

RESULTATS

Caractéristiques et données démographiques des patients

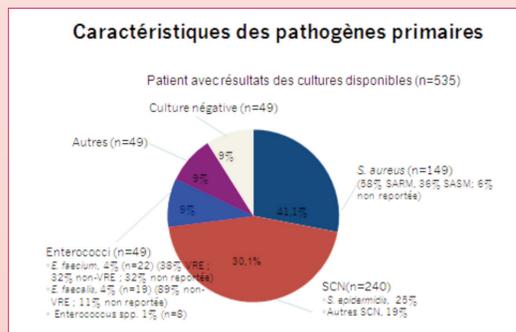
- Sur les 5 551 patients inclus dans EUCORE entre 2006 et 2012, 573 avaient une bactériémie liée à la pose d'un cathéter.
- La majorité des patients (95%) avaient des maladies sous-jacentes.
- 22% des patients avaient une altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine \geq 30 ml/min) et 25% des patients étaient sous dialyse à l'initiation du traitement (tableau 2).

Tableau 2. Caractéristiques démographiques et initiales des patients

Paramètres	Patients N = 573*
Sexe	
Hommes, n (%)	357 (62)
Age, moyenne en années (écart-type [SD])	58 \pm 17
Tranche d'âge, n (%)	
< 65 ans	344 (60)
\geq 65 ans (y compris \geq 75 ans)	229 (40)
\geq 75 ans	93 (16)
Race, n (%)	
Caucasien	470 (90)
Poids corporel, moyenne en kg (écart-type, [SD])	75 \pm 20
Contexte avant traitement par DAP, n (%)	
Hôpital	522 (92)
Résidence médicalisée/Maison de soins prolongés	6 (1)
Résidence en collectivité	40 (7)
Donnée manquante	5 (1)
Insuffisance rénale sévère (CrCl < 30 mL/min) à l'instauration du traitement par DAP, n (%)	119 (22)
Patients sous dialyse à l'instauration du traitement par DAP	125 (25)
Maladies sous-jacentes significatives (> 10 %, n (%))	
Hypertension	176 (31)
Diabète	124 (22)
Insuffisance rénale chronique	99 (17)
Cancer hématologique	84 (15)
Tumeurs solides	75 (13)
Immunodéprimé	67 (12)
Arythmie	66 (12)
Sepsis / septicémie	58 (10)
Infections secondaires (\geq 1%)	
lcPTM	21 (4)
Endocardite	13 (2)
Bactériémie	7 (1)
Corps étranger prothétique	7 (1)
Infection urinaire / pyélonéphrite	6 (1)
Non spécifié	13 (2)
Ablation du cathéter	
Oui	208 (35)
Non	370 (65)

- Des échantillons de culture étaient disponibles pour 535 patients dont 486 avaient une culture positive.
- Chez les patients avec une culture positive, les agents pathogènes les plus fréquemment isolés ont été les SCN (45%) et SA (28%) (figure 1).

Figure 1.



Ablation du cathéter

L'ablation du cathéter a été réalisée chez 203 patients. Des échantillons de culture étaient disponibles chez 190 patients dont 172 avaient une culture positive. Les agents pathogènes les plus fréquemment isolés ont été les SCN (47%) et SA (27% dont 61% de SARM).

Traitements antibiotiques concomitants

- Un total de 387 patients ont reçu une antibiothérapie avant de recevoir la DAP. La principale raison d'arrêt était l'échec de traitement.
- 73% patients ont reçu des antibiotiques de façon concomitante avec la DAP, le plus souvent des carbapénèmes (33%), des pénicillines (19 %). L'ablation du cathéter n'a pas modifié la prise en charge antibiotique puisque dans le groupe de patients sans cathéter (n=370) 267 (73%) recevaient une antibiothérapie concomitante le plus souvent des carbapénèmes (33%), des pénicillines (19%) et enfin des glycosides (14%).

Posologie et durée du traitement par DAP

La dose médiane initiale était 6 mg/kg (2.5-10 mg/kg). La dose la plus fréquente était de 6 mg/kg (56% des patients). La DAP a été donnée en traitement empirique chez 43% des patients). Tableau 3

Tableau 3. Posologie et durée de traitement par DAP

Dose initiale de DAP la plus fréquemment utilisée	Patients N = 573, n (%)
6 mg/kg	319 (56)
Autres doses	
< 4mg/kg	11 (2)
4 mg/kg	108 (19)
> 4 mg/kg et < 6 mg/kg	50 (9)
> 6 mg/kg et < 8 mg/kg	33 (6)
\geq 8 mg/kg et \leq 10 mg/kg	47 (8)

CONCLUSION

- La DAP utilisée le plus souvent en 2^{ème} intention des bactériémies liées à la pose d'un cathéter s'est avérée efficace avec un taux de succès clinique total de 82.4% et des taux de succès cliniques de 86% et 82% en cas de bactériémies à SCN et *S. aureus*, respectivement.
- Un taux de succès attendu meilleur chez les patients ayant eu ablation du cathéter.
- La DAP a présenté un profil de tolérance favorable avec peu d'élévation de CPK même aux doses les plus élevées de 10mg/kg/jour.
- Les guidelines aujourd'hui recommandent la DAP dans des cas précis à la dose de 10-12 mg/kg/j.

Durée médiane du traitement par DAP

	Jours (min-max)
Total (n=573)	10 (1-173)
Patients hospitalisés (n=568)	10 (1-90)
Ambulatoires (n=44)	10 (2-83)

- Le moment de l'ablation du cathéter a été recueilli pour 137 patients. La majorité des patients a vu son cathéter retiré soit avant ou dans les 2 jours qui suivent le début du traitement par DAP. (tableau 4).

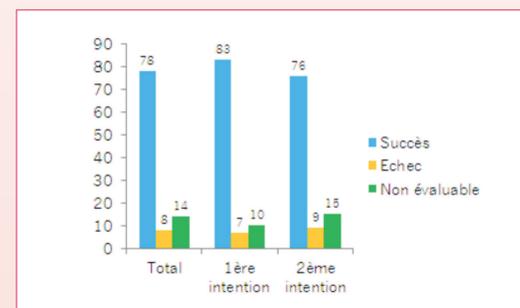
Tableau 4. Ablation du cathéter chez les patients ayant une bactériémie liée au cathéter

Ablation du cathéter par rapport à la prise de DAP	Patients N = 158, n (%)
Ablation du cathéter avant la prise de DAP	75 (47)
Ablation du cathéter dans les 2 jours qui suivent la prise de DAP	31 (20)
Ablation du cathéter > 2 jours qui suivent la prise de DAP	16 (10)
Ablation du cathéter à la fin du traitement par DAP	15 (9)
Non spécifiée	14 (9)
Non applicable	7 (4)

Résultats du traitement

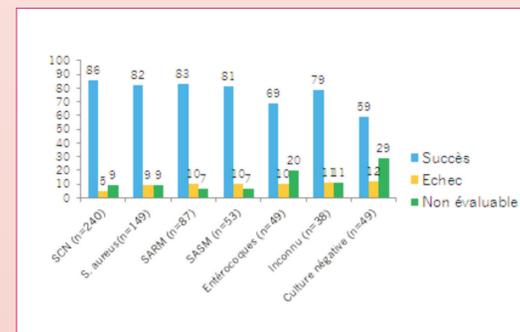
- Le taux de succès clinique global du traitement par DAP a été de 78% avec un léger avantage pour un traitement en 1^{ère} intention (83%) versus 2^{ème} intention (76%). Figure 2

Figure 2. Evolution clinique 1^{ère} intention vs 2^{ème} intention



- Le taux de succès chez les patients ayant eu une ablation du cathéter est de 83% (63% de guérison et 20% d'amélioration) versus 76% (52% de guérison et 24% d'amélioration) chez ceux qui l'ont gardé.
- Les taux de succès cliniques par pathogènes et en fonction de la dose de DAP sont décrits figure 3.

Figure 3. Résultats cliniques en fonction des pathogènes



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 81 (14%) et 63 (11%) des patients.
- Des EI et EIG possiblement liés à la DAP ont été rapportés chez respectivement 18 (3%) et 5 (0.9%) patients (Tableau 5).
- Des arrêts de traitement dus à des EI, indépendamment de tout lien avec la DAP, ont été rapportés chez 23 (4%) patients.
- Des élévations de la créatine phosphokinase (CPK), ont été observées chez 5 patients.

Tableau 5. EI et EIG possiblement liés à la DAP chez les patients ayant un BLC

Système organique principal	Patients N = 573, n (%)
EI	18 (3.1)
Investigations	6 (1.0)
Troubles généraux et conditions au site d'administration	3 (0.5)
Affection des tissus sous-cutanés et de la peau	3 (0.5)
Troubles gastro-intestinaux	2 (0.3)
Troubles du système nerveux	1 (0.2)
Troubles rénaux et urinaires	1 (0.2)
Troubles psychiatriques	1 (0.2)
Troubles respiratoire, thoracique et médiastinique	1 (0.2)
Troubles vasculaires	1 (0.2)
EIG	5 (0.9)
Troubles généraux et conditions au site d'administration	2 (0.3)
Investigations	2 (0.3)
Troubles gastro-intestinaux	1 (0.2)
Troubles du système nerveux	1 (0.2)
Troubles psychiatriques	1 (0.2)
Troubles respiratoire, thoracique et médiastinique	1 (0.2)