

Taux de succès élevés dans le traitement (tt) par daptomycine (DAP) des infections cardiaques (IC): 6 ans d'expérience résultats de EU-CORE (European Cubicin® Outcomes Registry and Experience):

Christian Floriot, Laurence Legout, Achyut Guleri, Pascal Dohmen, Riccardo Utili (Vesoul, FR ; Tourcoing, FR ; Blackpool, GB ; Berlin, DE ; Naples, IT) au nom des investigateurs EUCORE

OBJECTIFS

Objectifs : Les IC (dispositif intracardiaque (DIC) type pacemaker ou défibrillateur ou endocardite infectieuse(EI)) sont difficiles à traiter et restent associées à des complications et parfois à un taux de mortalité élevés. La DAP est un lipopeptide cyclique ayant une activité anti Gram positif (G+). Nous analysons l'expérience du tt par DAP de ces patients (pts) entre janvier 2006 et avril 2012.

Méthodes : Les données ont été recueillies dans EUCORE, étude multicentrique non-interventionnelle. Les pts avec une IC, 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 30 j après la fin du tt.

Résultats : Sur 5551pts 574 (10.3%) avaient EI et 166 (2.99%) une infection du DIC ; > 44% avaient un âge ≥ 65 ans (homme : >65 %). Les pts (> 90%) présentaient des co-morbidités : cardiovasculaires ou rénales. Les principaux germes sont S. aureus (environ 30%) et 29% S. à coagulase négative (SCN). DAP a été initiée en tt de 2ème intention chez près de 80% des pts. La dose moyenne de DAP était de 6 mg/kg chez près de la moitié des pts, un peu plus de 30% ayant reçu ≥ 6mg/kg et la durée médiane de tt de 21 j. Le taux de succès clinique a été d'environ 80% (76% EI gauche, 90% EI droite, 82% EI bilatérale et 78% DIC). DAP a été bien tolérée : des événements indésirables (EI) et des EI graves pouvant être liés à DAP rapportés dans 3%-4% et 1% des cas ainsi que quelques élévations des CPK possiblement liées à DAP.

Conclusion : DAP a été bien tolérée et s'est avérée efficace comme tt des infections des IC.

INTRODUCTION

- ▶ Les infections sur dispositif intracardiaque (DIC) type pacemaker ou défibrillateur sont difficiles à traiter et restent associées à des complications.
- ▶ Les endocardites infectieuses (EI) restent associées à un risque de mortalité élevé.
- ▶ 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 (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.

OBJECTIF

L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la DAP sur les infections cardiaques (DIC et EI).

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 infection du DIC ou une EI 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		
Réussite* (Guérison ou amélioration)	Guérison • Signes et symptômes cliniques résolus (et/ou) • Aucun antibiotique supplémentaire (ou) • Culture négative à la fin du traitement	Amélioration • Résolution partielle des signes et symptômes cliniques (et/ou) • Traitement supplémentaire (par exemple, antibiotiques par voie orale)
Échec*	• 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*	• 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

- (1) Von Eiff C et al. *Drugs*. 2005 ; 65(2) : 178-214
- (2) Donal RM. *Emerg Infect Dis*. 2001 ; 7 (2) : 277-91
- (3) Novartis Europharm Ltd. Cubicin® (Daptomycine) Summary of Product Characteristics 2010
- (4) Smith K et al. *Int J Antimicrob Agents*. 2011 ; 33 : 374-8
- (5) Leite B et al. *Curr Microbiol*. 2011 ; 63(3) : 313-318
- (6) Cunha BA et al. *Heart Lung*. 2008 ; 35(3) : 207-11

RESULTATS

Caractéristiques et données démographiques des patients

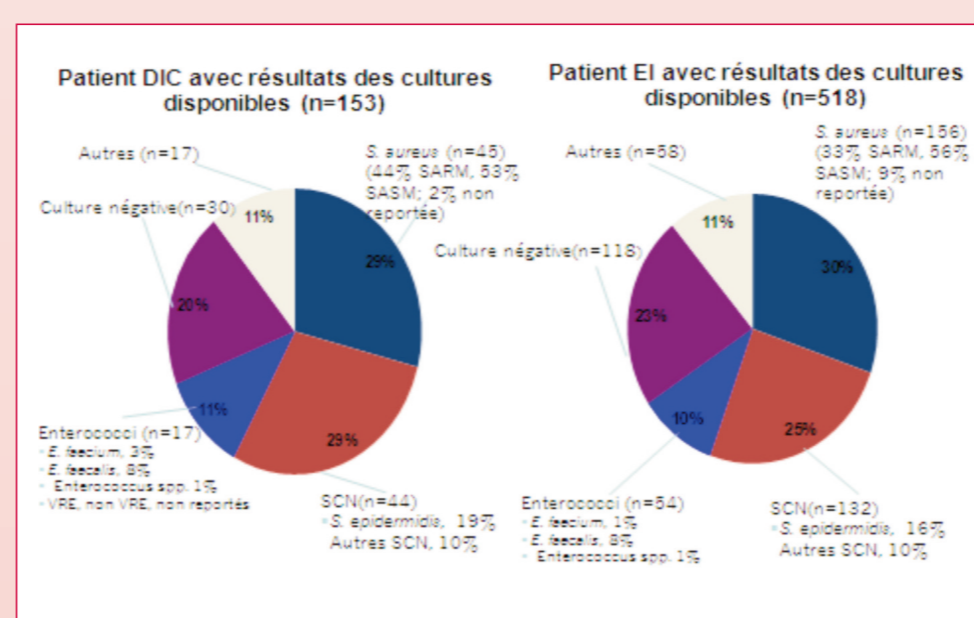
- ▶ Sur les 5 551 patients inclus dans EUCORE entre 2006 et 2012, 166 avaient une infection du DIC et 574 une EI soit 10% des patients. Parmi les patients présentant une EI : 385 (67%) avaient une EI du cœur gauche, 144 (25%) une EI du cœur droit et 45 (8%) une EI bilatérale.
- ▶ La majorité des patients (>90%) avaient des maladies sous-jacentes.
- ▶ 16% des patients avaient une altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min) et 12-14% des patients étaient sous dialyse à l'initiation du traitement (tableau 2).

Tableau 2. Caractéristiques démographiques et initiales des patients

Paramètres	DIC Patients N = 166	EI Patients N = 574
Sexe		
Hommes, n (%)	116 (70)	374 (65)
Age, moyenne en années (écart-type [SD])	62 ±17	58 ±18
Tranche d'âge, n (%)		
≥ 65 ans (y compris ≥ 75 ans)	90 (54)	229 (40)
≥ 75 ans	41 (25)	93 (16)
Race, n (%)		
Caucasien	132 (92)	481 (91)
Insuffisance rénale sévère (CrCl < 30 mL/min) à l'instauration du traitement par DAP, n (%)	26 (16)	91 (16)
Patients sous dialyse à l'instauration du traitement par DAP	16 (14)	56 (12)
Maladies sous-jacentes significatives (>10%) n (%)	96%	91%
Pathologie cardiovasculaire	153 (92)	420 (73)
Pathologie rénale	33 (20)	110 (19)
Diabète	32 (19)	106 (18)
Pathologie gastro-intestinale	12 (7)	81 (14)
Pathologie pulmonaire	27 (16)	81 (14)
Sepsis / septicémie	19 (11)	60 (10)

- ▶ Des échantillons de culture étaient disponibles pour 671(90%) patients dont 523 (70%) avaient une culture positive.
- ▶ Chez les patients avec une culture positive, les agents pathogènes les plus fréquemment isolés ont été les SCN et SA représentant chacun ¼ des pathogènes isolés (figure 1).

Figure 1. Caractéristiques des pathogènes primaires



Traitements antibiotiques concomitants

- ▶ Un total de 136 patients DIC ont reçu une antibiothérapie (aminoglycosides 33% et pénicillines 27%) avant de recevoir la DAP. Les patients EI (79%) ont reçu une antibiothérapie concomitante (glycopeptides 46% et aminoglycosides 37%). La principale raison d'arrêt était l'échec de traitement.
- ▶ Les patients ont reçu des antibiotiques de façon concomitante avec la DAP, 66% des patients EI et 74% des patients DIC.
- ▶ Un retrait du matériel (54 patients : 51%) ou un changement de la valve cardiaque (53 patients : 50%) ont été pratiqués chez les patients DIC. Une chirurgie a également été pratiquée pour 244 : 45% des patients EI.

Posologie et durée du traitement par DAP

- ▶ La dose la plus fréquente était de 6 mg/kg (45% des patients DIC et 65% patients EI). Tableau 3

Tableau 3. Posologie et durée de traitement par DAP

Paramètres	DIC Patients N = 166	EI Patients N = 574
Dose initiale de DAP la plus fréquemment utilisée		
6 mg/kg	74 (45)	332 (58)
< 6 mg/kg	14	14
> 6 mg/kg	64 (38)	166 (29)
Durée médiane du traitement par DAP	Jours (min-max)	
Total patients EI (n=574)	21 (1-132)	
Total patients DIC (n=166)	21 (1-91)	

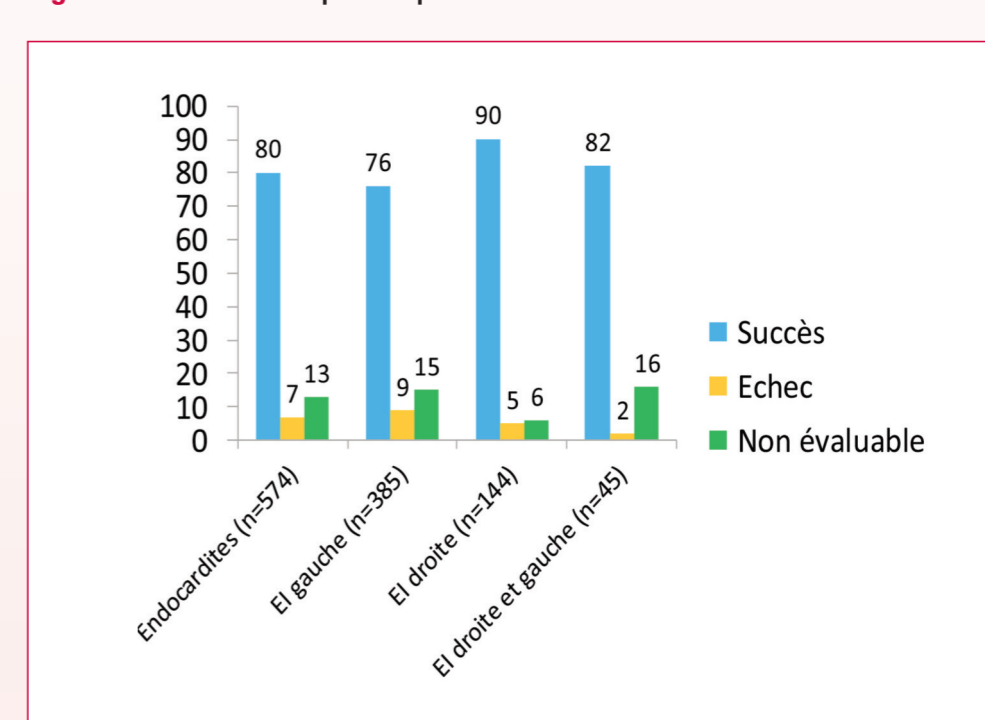
CONCLUSION

- La DAP a été bien tolérée et s'est avérée efficace comme traitement des EI avec des données encourageantes dans le traitement des EI gauche (76% de succès).
- Un taux de succès de 78% chez les patients DIC.
- 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.
- La DAP a été bien tolérée et s'est avérée efficace comme traitement des EI et des infections du DIC, infections engageant le pronostic vital, au traitement long et complexe.

Résultats du traitement

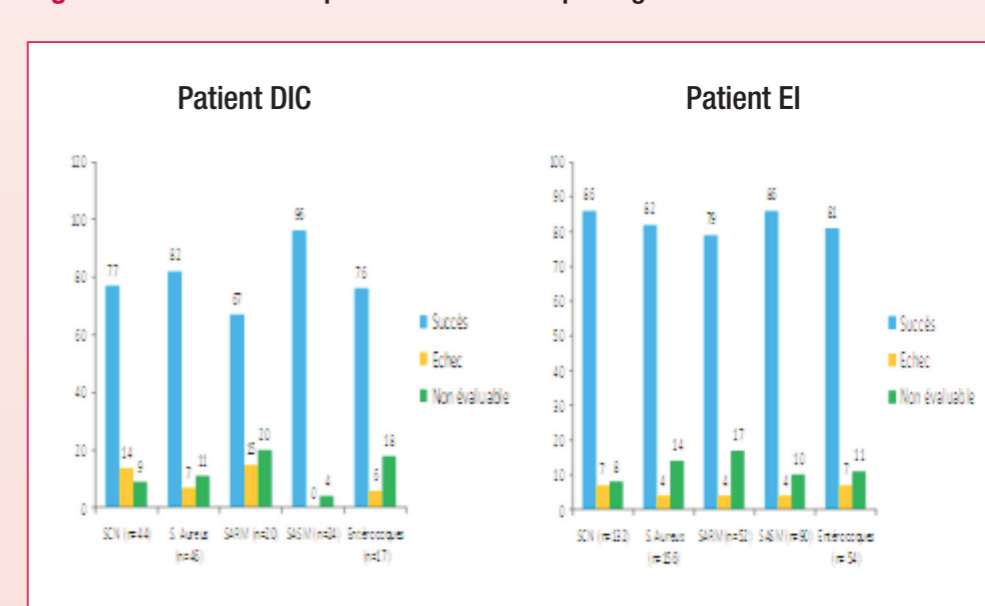
- ▶ Le taux de succès clinique global du traitement par DAP a été de 78% pour les patients DIC et 80% pour les patients EI.

Figure 2. Evolution clinique des patients avec EI



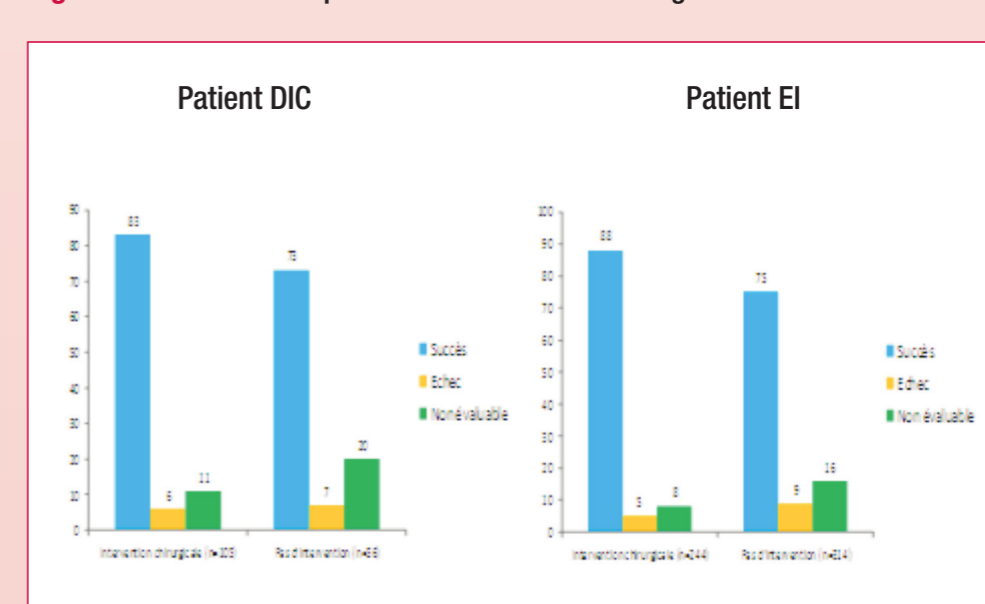
- ▶ Les taux de succès cliniques par pathogènes sont décrits figure 3.

Figure 3. Evolution Clinique en fonction des pathogènes



- ▶ Le taux de succès chez les patients ayant eu une chirurgie est décrit Figure 4.

Figure 4. Résultats cliniques en fonction d'une chirurgie associée



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 30 (18%) et 103 (18%) des patients DIC et EI.
- ▶ Des EI et EIG possiblement liés à la DAP ont été rapportés chez respectivement 3% et 1% patients DIC et EI.
- ▶ Des arrêts de traitement dus à des EI, indépendamment de tout lien avec la DAP, ont été rapportés chez 5 (3%) et 31 (5%) des patients DIC et EI.
- ▶ Des élévations de la créatine phosphokinase (CPK), ont été observées chez 3 (2.6%) patients DIC et 12 (3%) des patients EI.