

Bactériémie à *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM) : vancomycine ou daptomycine ?

12 octobre 2020

DES-C Maladies Infectieuses

David Lebeaux / david.lebeaux@aphp.fr

Matthieu Revest / Matthieu.REVEST@chu-rennes.fr



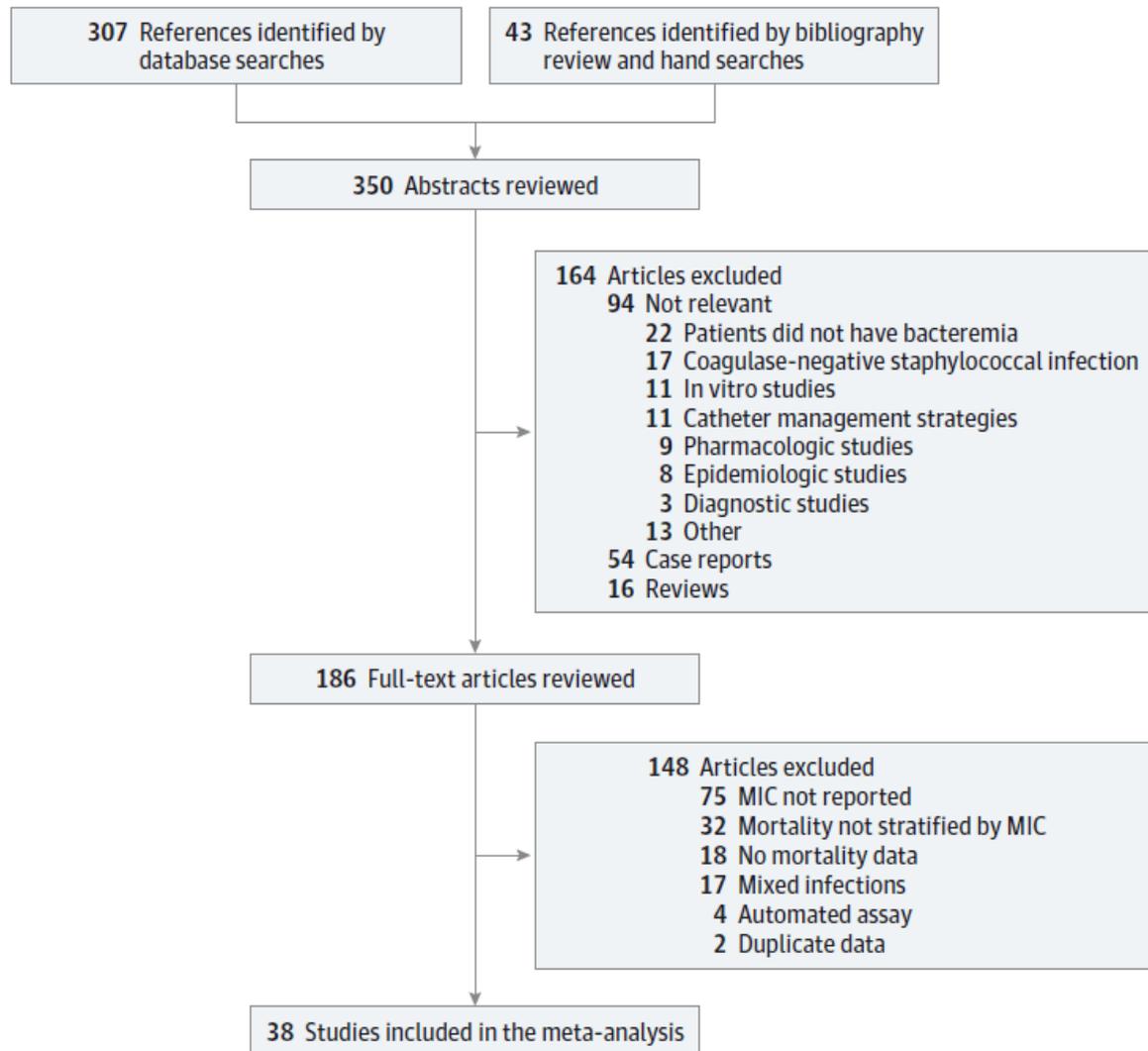
**AP-HP. Centre
Université
de Paris**

Unité Mobile
d'Infectiologie
Hôpital Européen
Georges Pompidou



Service de Maladies
Infectieuses et
Réanimation Médicale

S. aureus BSI : une mortalité élevée



N = 8291 SAB
(> 80% SARM)

Mortalité globale
26%

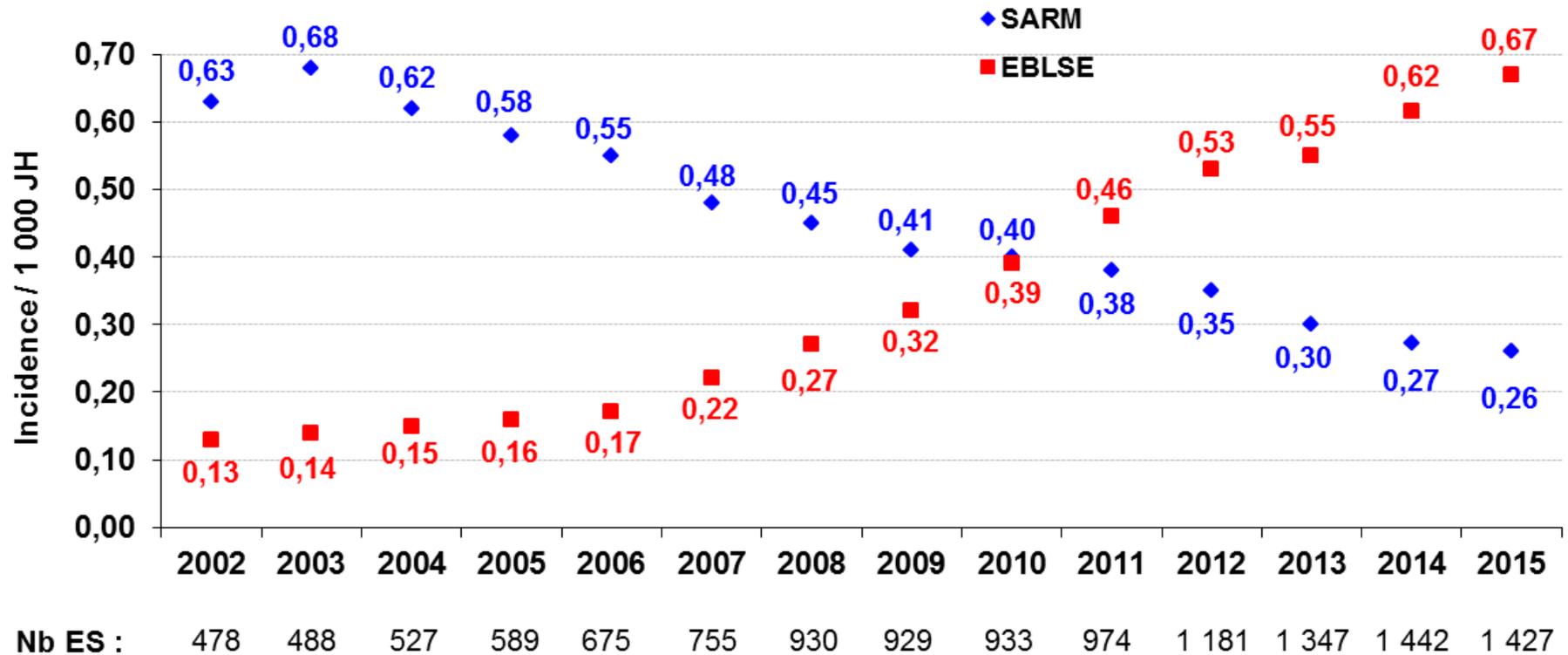
S. aureus BSI : les fondamentaux d'abord +++

- Le « source control » = déterminant +++
 - Ablation des cathéters
 - Foyers infectieux chirurgicaux à opérer/drainer
- Suivi des hémocultures sous traitement
- Réalisation d'une échographie cardiaque
- Optimisation de la durée de traitement

= Réduction de la mortalité

Jenssen *et al.* Arch Int Med 2002
Johnson *et al.* Scand J Infet Dis 2003
Fowler *et al.* CID 1998
Lopez-Cortes *et al.* CID 2013
Bradbury *et al.* J Arthroplasty 2009
Inspiration de la diapo : X. Lescure

Dapto VS vanco : un débat inutile en France ?

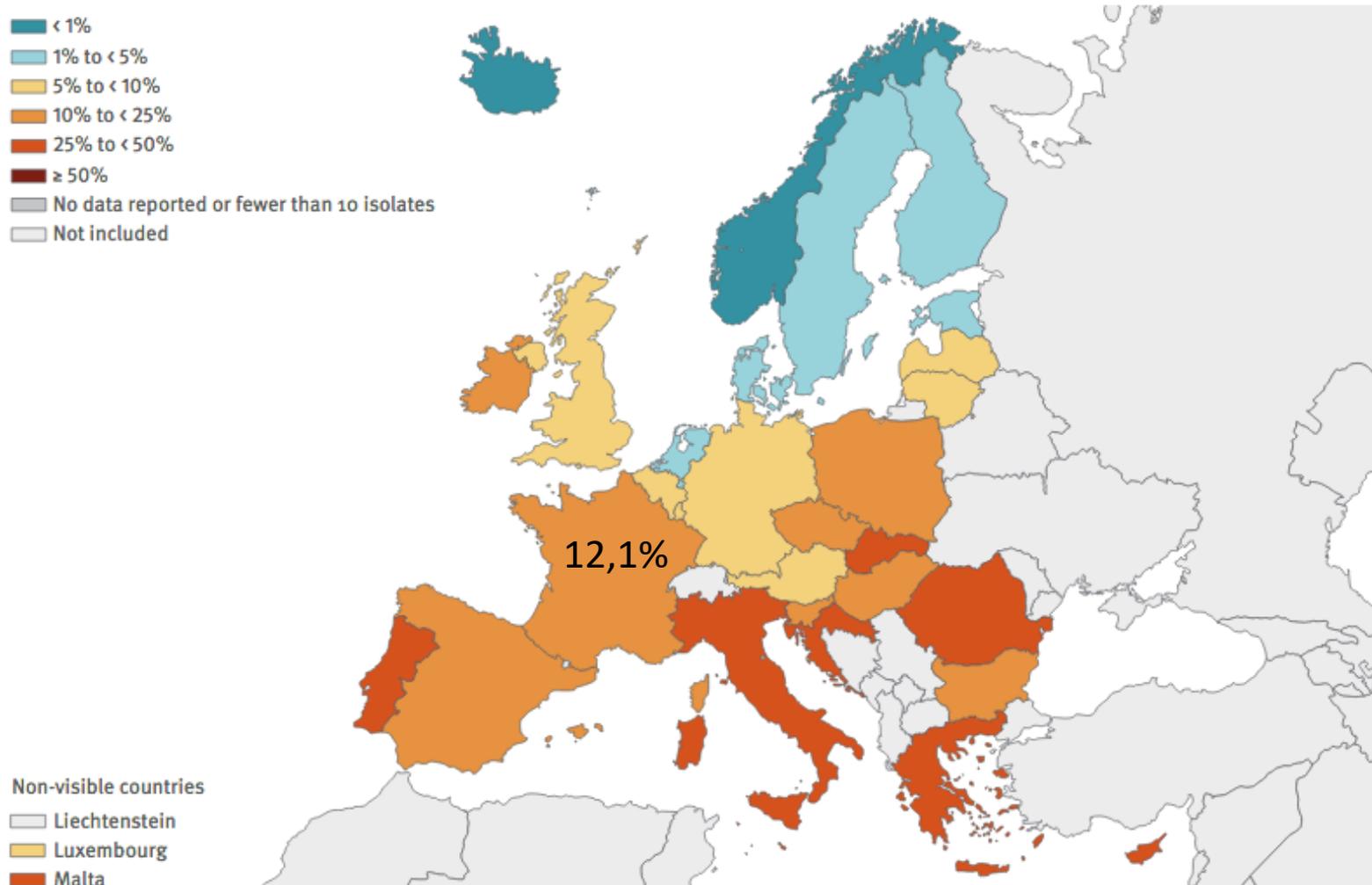


Données du réseau RAISIN :

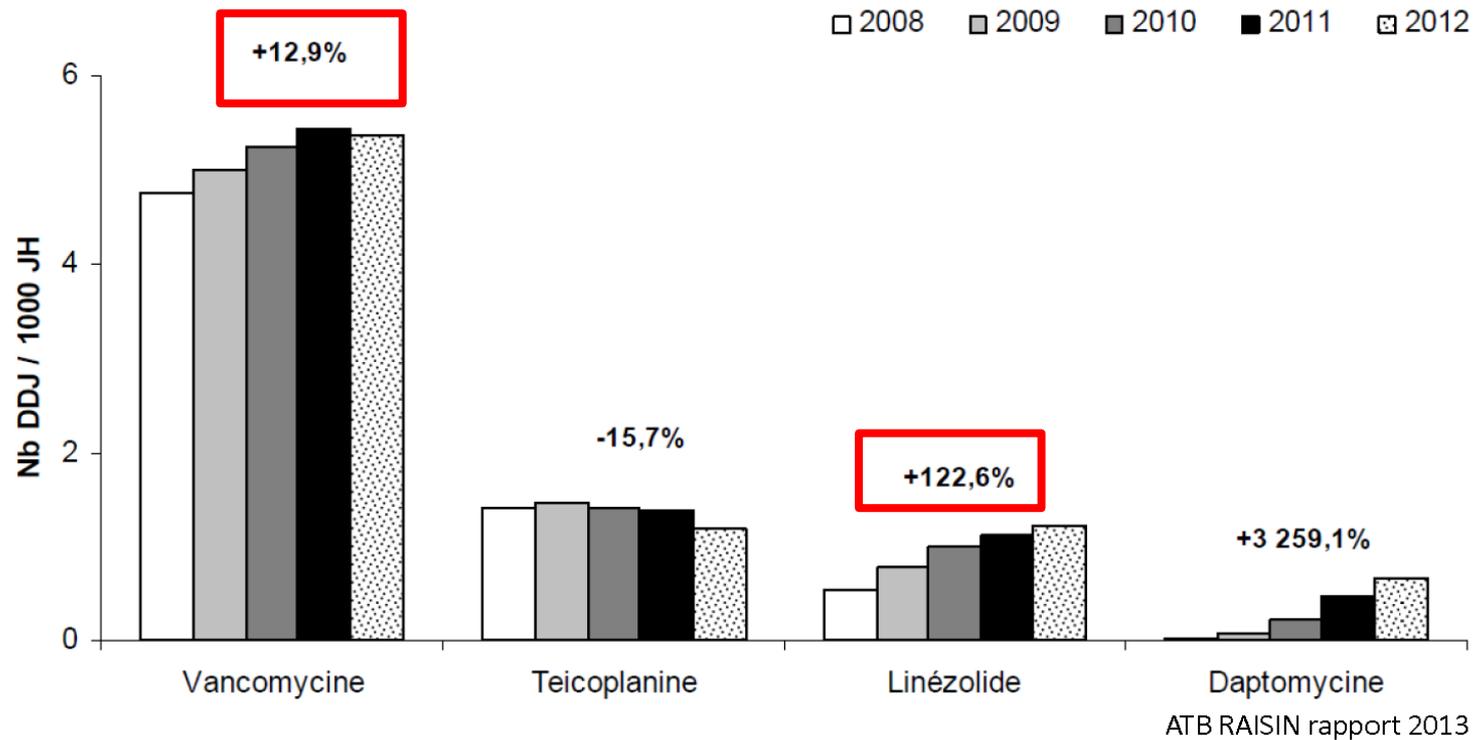
incidence des SARM et des BLSE pour 1000 JH entre 2002 et 2015

Epidémiologie des BMR : SARM

Figure 3.25. *Staphylococcus aureus*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to meticillin (MRSA), by country, EU/EEA countries, 2018



Et pourtant, du n'importe quoi sur les anti-SARM !

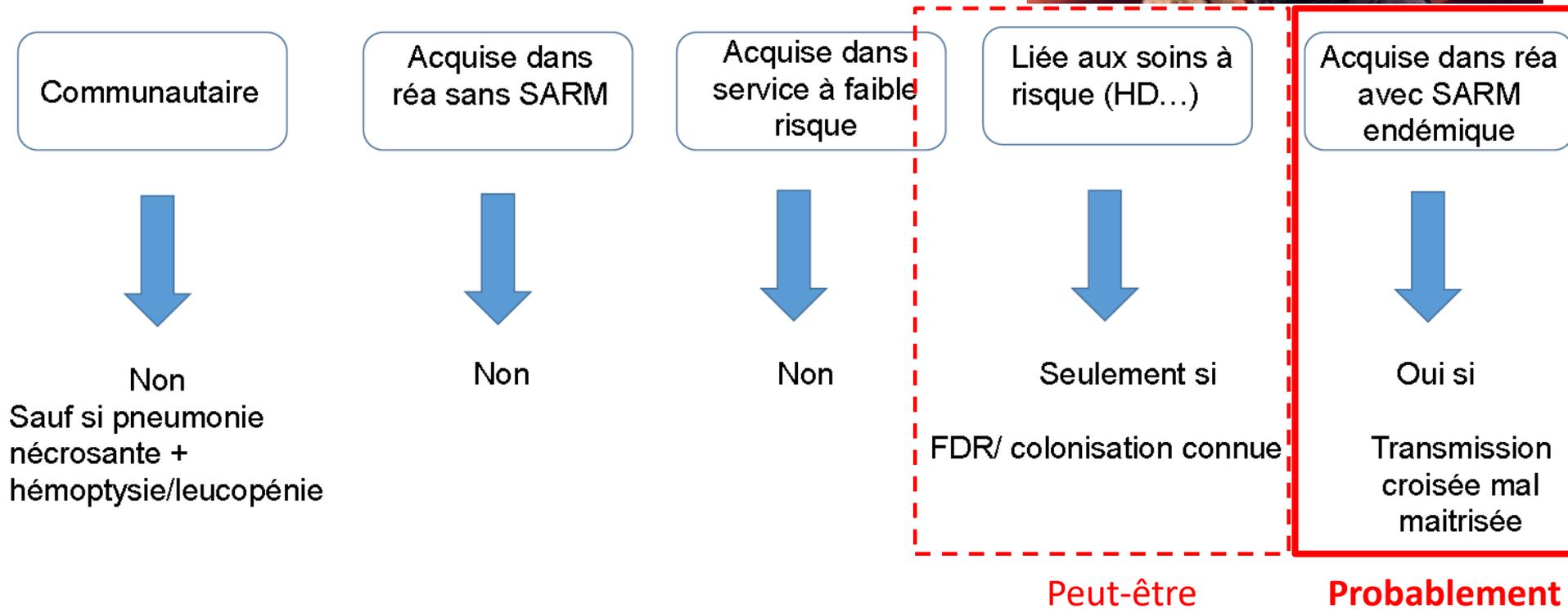


- Dose de charge non faite dans 50% des cas pour la vancomycine
- 40-50% de traitement probabiliste
- 10 jours de durée médiane
- Réévaluation J3 faite uniquement dans 40 à 60% des cas

Quand faut-il initier un traitement anti-SARM probabiliste ?



Infection



Réduire les traitements anti-SARM probabilistes

■ PCR GeneXpert SA dans les bactériémies à CG+ en amas

- 156 Patients inclus avec hémoculture à *S. aureus*
- 4 mois sans PCR (sept-déc 2008, n=74)
- 4 mois avec Genexpert (mars-juin 2009, n=82)

Switch pour 27 pts (33%) avec SASM et 4 (5%) avec SARM

Switch 1,7 jours plus tôt en moyenne dans groupe PCR que non PCR

Diminution durée d'hospitalisation de 6,2 jours dans le groupe PCR

Pas d'impact sur la mortalité

Bauer et al. CID 2010

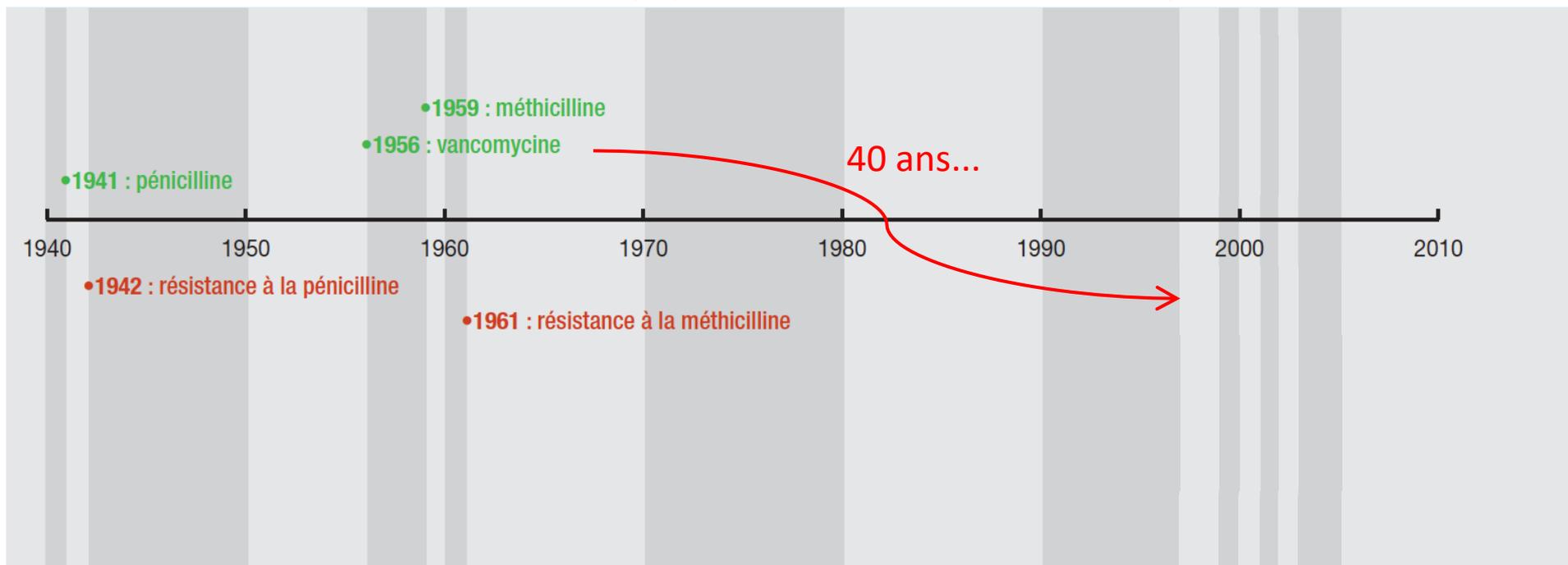
■ PLP2a sur hémoculture positive à *S. aureus*

**L'idéal serait de ne traiter un SARM que si documentation
(antibiogramme, PCR ou PLP2a)**

Pourquoi utiliser la vancomycine ?

- Traitement de référence historique de l'infection à SARM
- « Vieille molécule » = beaucoup de recul thérapeutique
- Emergence tardive de la résistance

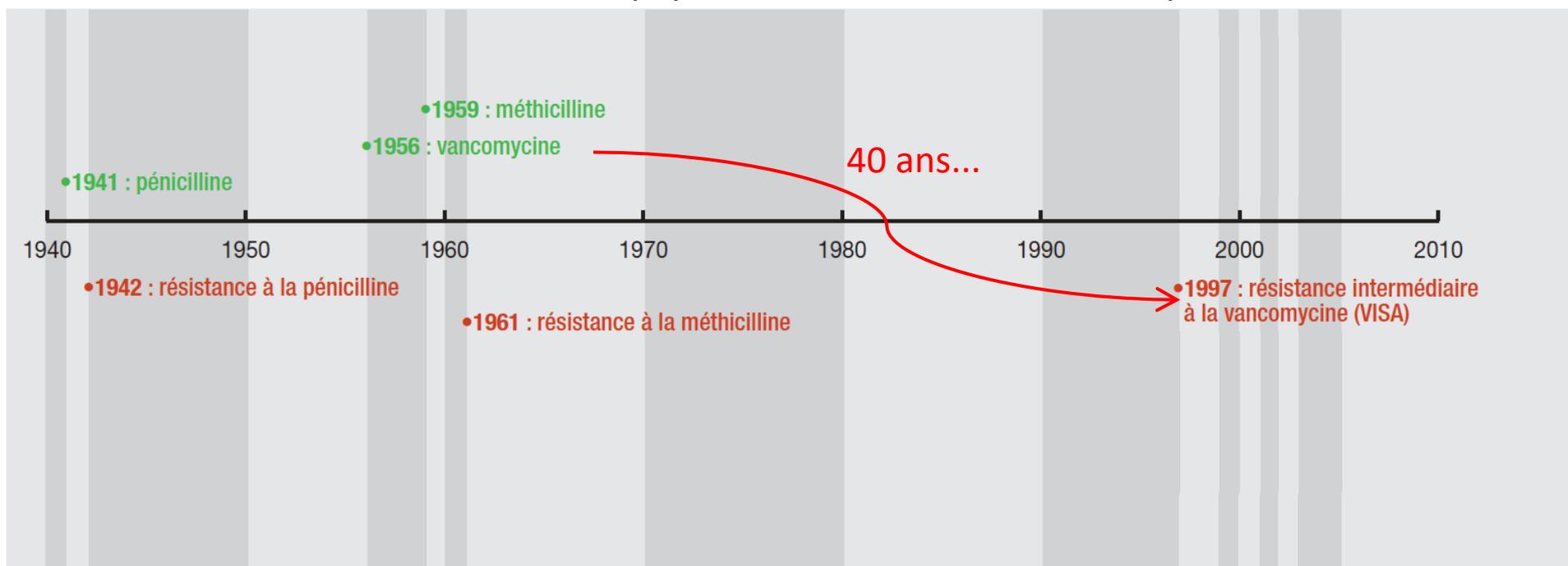
Résistance de *Staphylococcus aureus* aux antibiotiques



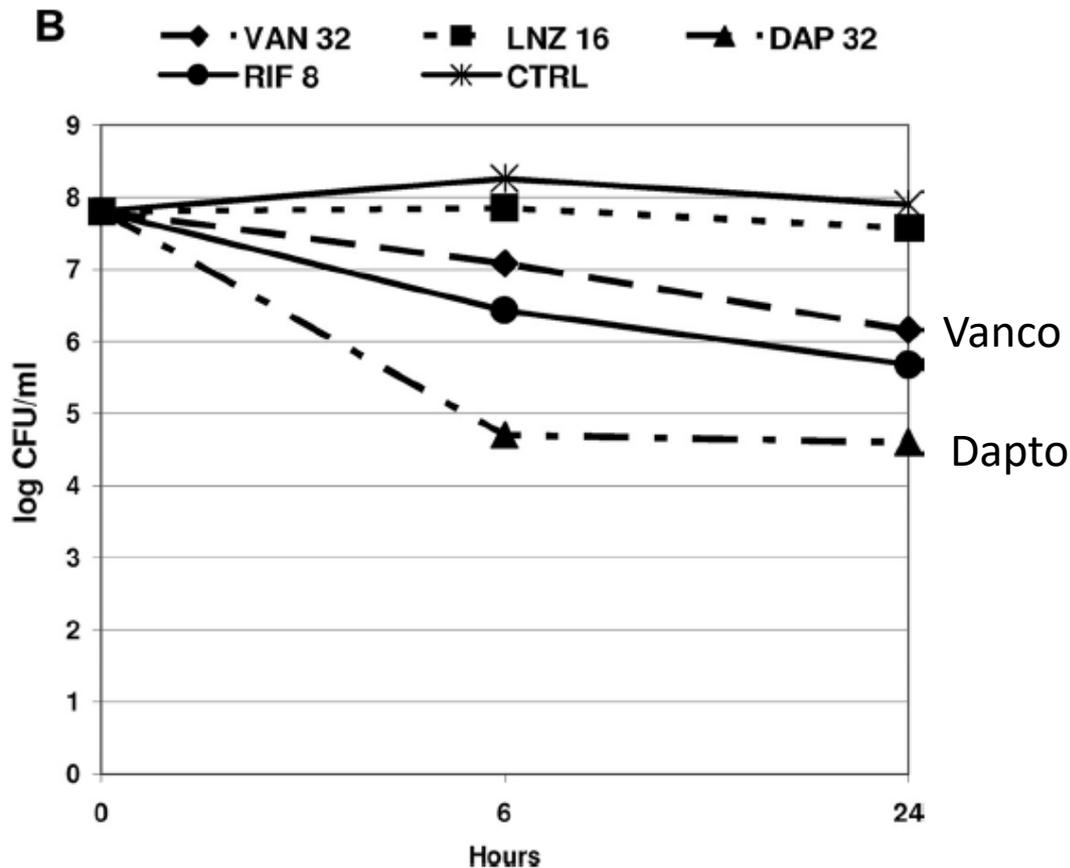
Pourquoi utiliser la vancomycine ?

- Traitement de référence historique de l'infection à SARM
- « Vieille molécule » = beaucoup de recul thérapeutique
- Emergence tardive de la résistance

Résistance de *Staphylococcus aureus* aux antibiotiques



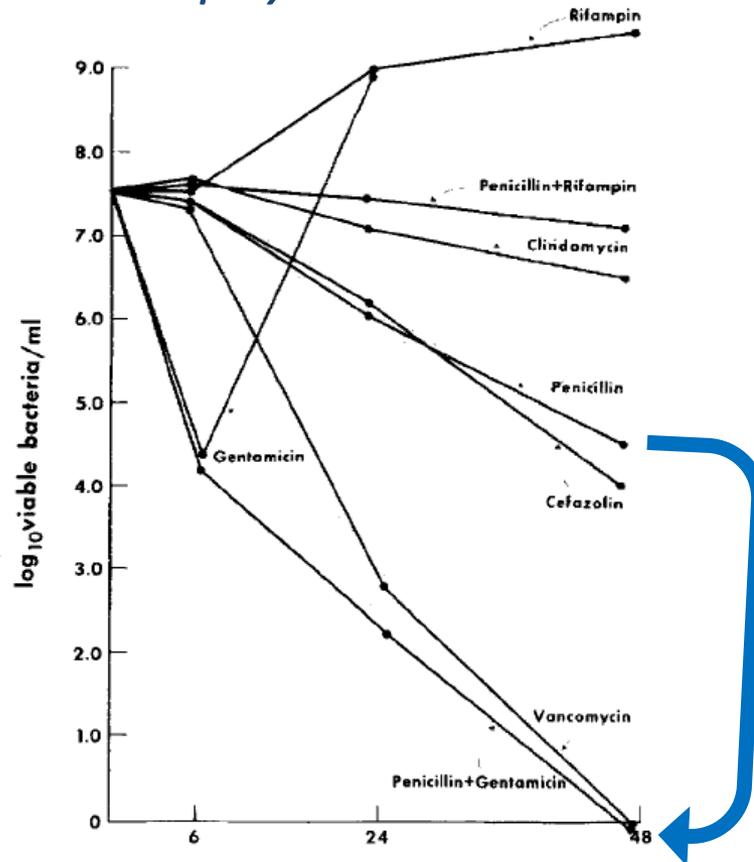
Pourquoi abandonner la vanco ?



Dapto = plus rapidement bactéricide *in vitro*
(mortalité *S. aureus* phase stationnaire)

Méfiance avec le *in vitro* : « tout ce qui brille... »

In vitro (péni + genta) = **synergie +++**
Staphylococcus aureus



Données cliniques =
pas de synergie +++

2 RCT
(Endocardites à *S. aureus*)

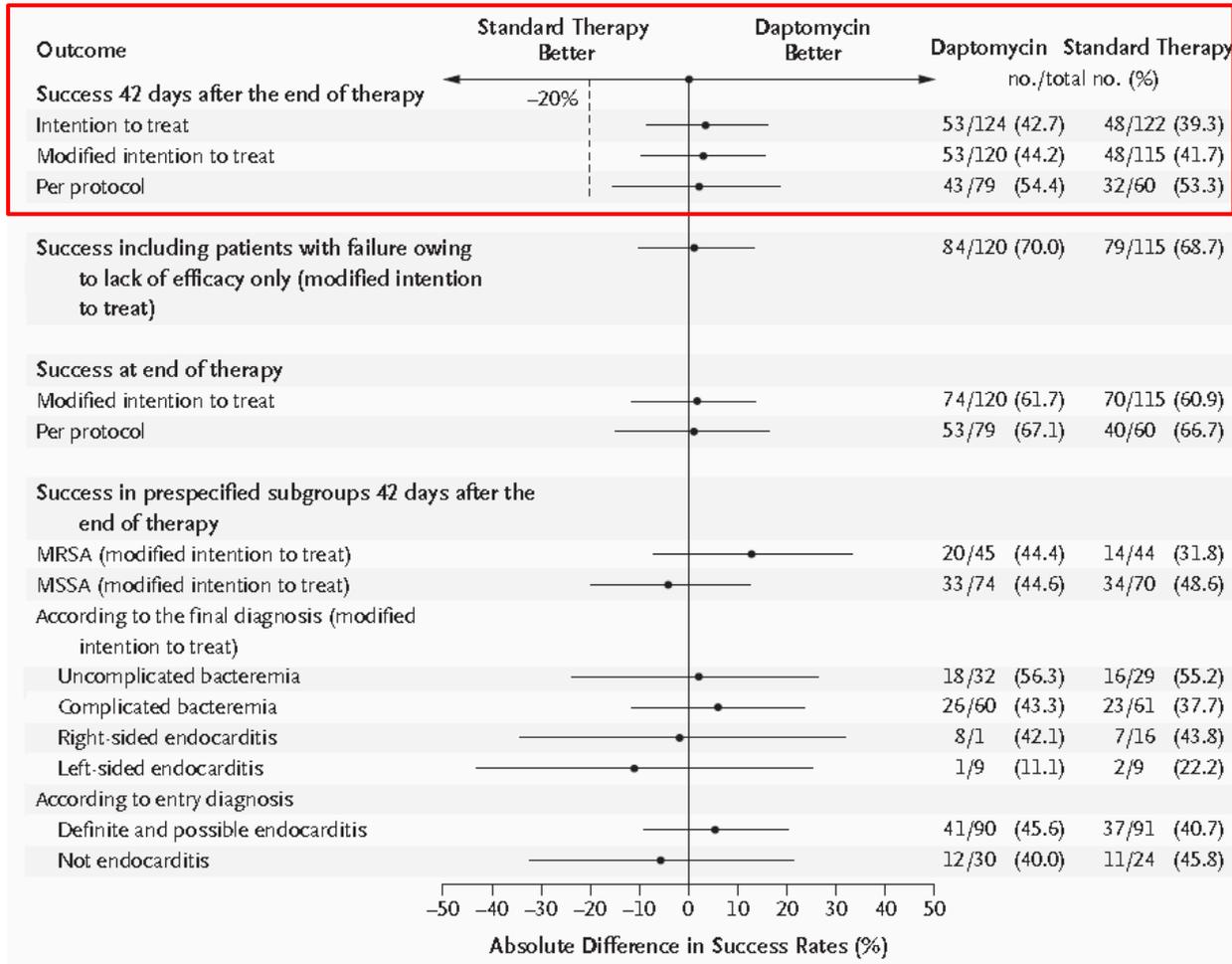
= **pas de bénéfice clinique**
à l'adjonction d'un
aminoside

In vivo (humain)

Péni 2 µg/ml (CMI=0,04)
Genta 0,7 µg/ml (CMI = 0,25) *in vitro*

Dapto VS vanco : une seule RCT

Vancomycine vs Daptomycine



RCT ouvert

Bactériémie / EI cœur droit

124 pts / Dapto

122 pts / Vanco

Evaluation J42 post ttt

Non inférieure

Moins d'IR

SARM et SASM

Peu de pts évaluables en fin d'étude

Pas de dosage

Fowler *et al.* NEJM 2006

Inspiration de la diapo : X. Lescure

Dapto VS vanco : cohorte rétrospective

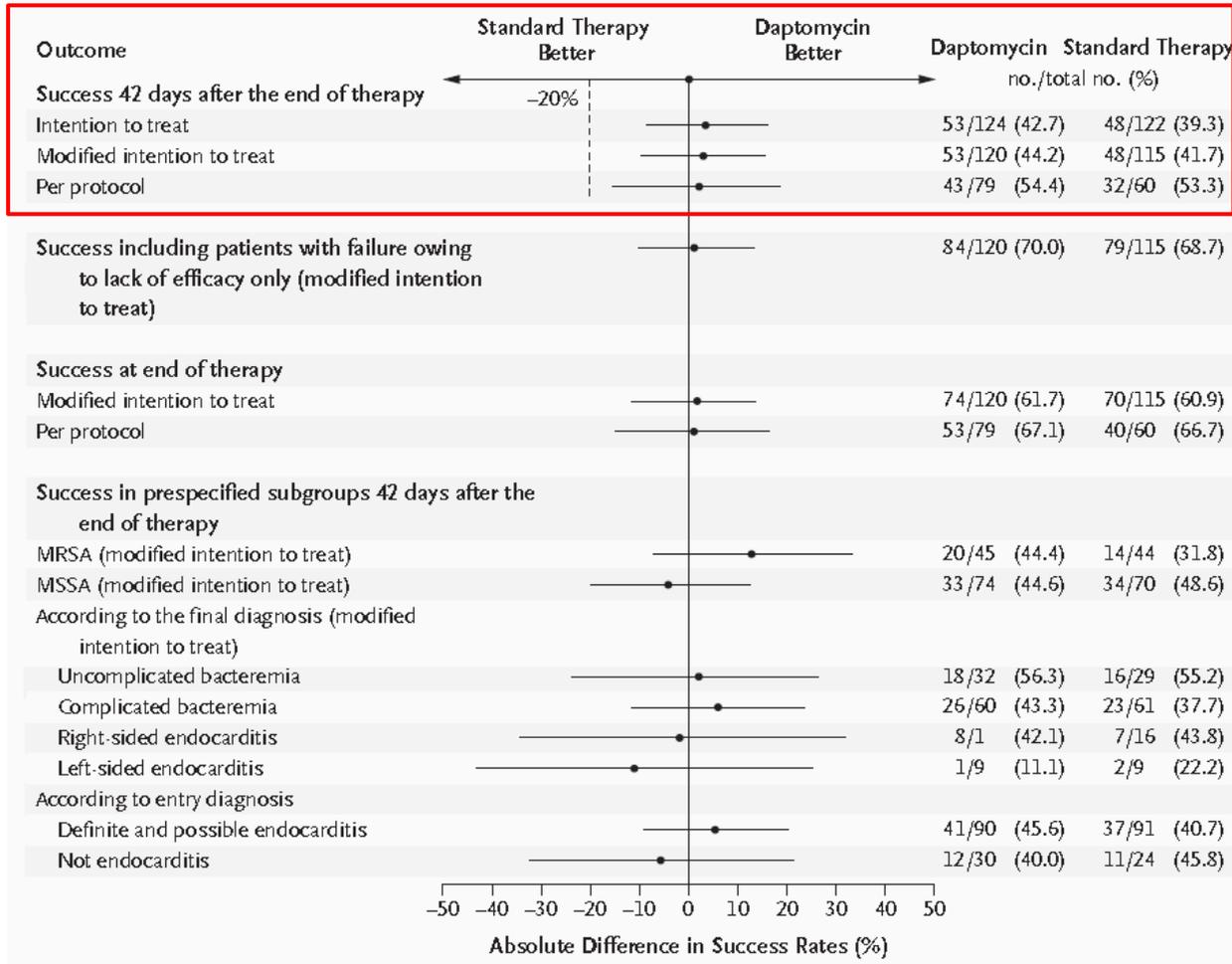
Vancomycine vs Daptomycine

Outcome	All (N = 170)	Daptomycin Group (n = 85)	Vancomycin Group (n = 85)	Absolute Difference	P
Overall composite failure	59 (35%)	26 (31%)	33 (39%)	-8%	0.259
60-d all-cause mortality	26 (15%)	15 (18%)	11 (13%)	5%	0.394
7-d clinical or microbiologic failure	24 (14%)	12 (14%)	12 (14%)	0	1.000
End-of-treatment failure*	29 (17%)	9 (11%)	20 (24%)	-13%	0.025
30-d BSI relapse	0	0	0	0	-
Early bacteremia clearance					
MRSA clearance by day 4	111/146 (76%)	61/77 (79%)	50/69 (72%)	7%	0.340
Safety outcomes					
All-cause nephrotoxicity‡	20/126 (16%)	6/64 (9%)	14/62 (23%)	-14%	0.043
CPK elevation > 500 U/L	2 (1%)	2 (2%)	0	2%	0.497

- Etude de cohorte rétrospective
- Bactériémie SARM (CMI vanco > 1)
- 170 patients

Dapto VS vanco : une seule RCT

Vancomycine vs Daptomycine



RCT ouvert

Bactériémie / EI cœur droit

124 pts / Dapto

122 pts / Vanco

Evaluation J42 post ttt

Non inférieure

Moins d'IR avec la dapto

SARM et SASM

Peu de pts évaluables en fin d'étude

Pas de dosage

Fowler *et al.* NEJM 2006

Inspiration de la diapo : X. Lescure

Dapto VS vanco : cohorte rétrospective

Vancomycine vs Daptomycine

Outcome	All (N = 170)	Daptomycin Group (n = 85)	Vancomycin Group (n = 85)	Absolute Difference	P
Overall composite failure	59 (35%)	26 (31%)	33 (39%)	-8%	0.259
60-d all-cause mortality	26 (15%)	15 (18%)	11 (13%)	5%	0.394
7-d clinical or microbiologic failure	24 (14%)	12 (14%)	12 (14%)	0	1.000
End-of-treatment failure*	29 (17%)	9 (11%)	20 (24%)	-13%	0.025
30-d BSI relapse	0	0	0	0	-
Early bacteremia clearance					
MRSA clearance by day 4	111/146 (76%)	61/77 (79%)	50/69 (72%)	7%	0.340
Safety outcomes					
All-cause nephrotoxicity [‡]	20/126 (16%)	6/64 (9%)	14/62 (23%)	-14%	0.043
CPK elevation > 500 U/L	2 (1%)	2 (2%)	0	2%	0.497

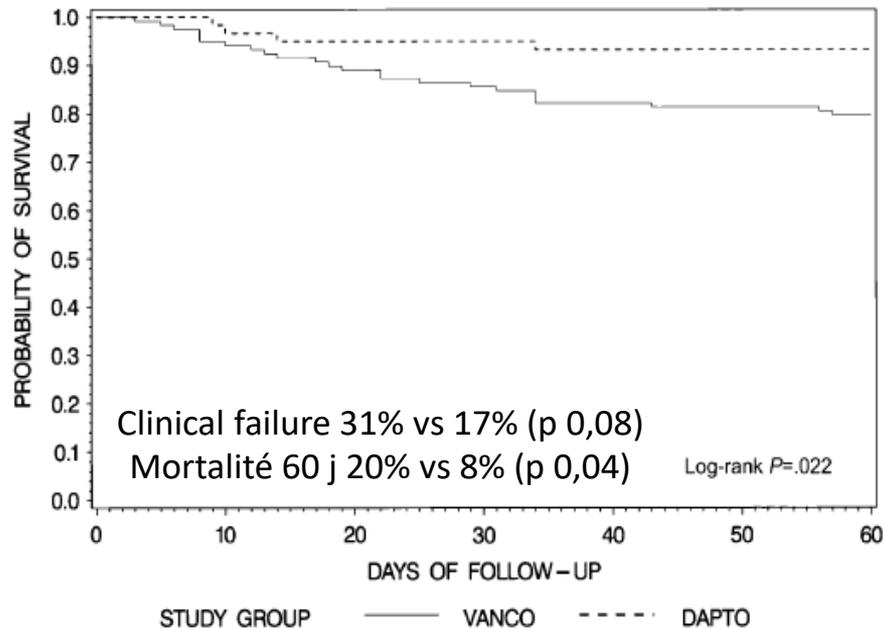
- Etude de cohorte rétrospective
- Bactériémie SARM (CMI vanco > 1)
- 170 patients

Et quid des SARM avec CMI vanco > 1µg/mL ?

Vanco **intermittent** (10-20 µg/ml) n=118,

Dapto (6 mg/kg/j) n=59

Rétrospectif cas-témoin



Facteurs associés à l'« échec thérapeutique » (MV)

Factor	Adjusted OR (95% CI)	P
Right-sided endocarditis	0.08 (0.01–0.83)	.035
Acute renal failure	3.91 (1.05–14.56)	.042
Vancomycin treatment group	3.13 (1.00–9.76)	.049

Et quid des SARM avec CMI vanco > 1µg/mL ?

Vanco **intermittent** (10-20 µg/ml) n=118,
Dapto (6 mg/kg/j) n=59
Rétrospectif cas-témoin

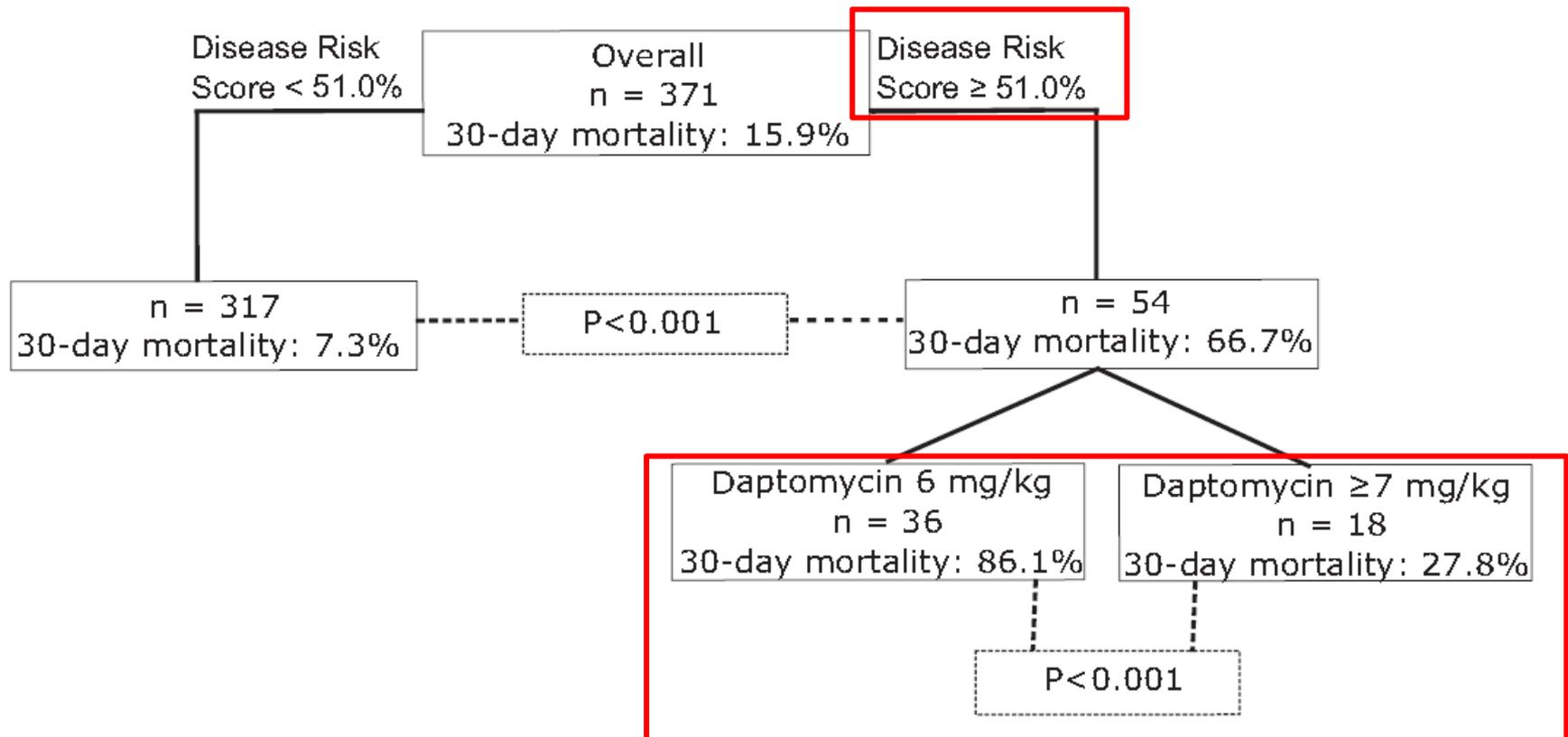
multiples biais/critiques +++

- Vanco en intermittent
- 98% des patients du groupe dapto avaient eu 5j de vanco avant (biais de survie)
- Deux fois plus d'avis infectieux dans le groupe dapto (64% VS 32%)
- CMI mesurée en E-test
- Premier dosage moyen de vanco = 10 µg/mL

Factor	Adjusted OR (95% CI)	P
Right-sided endocarditis	0.08 (0.01–0.83)	.035
Acute renal failure	3.91 (1.05–14.56)	.042
Vancomycin treatment group	3.13 (1.00–9.76)	.049

Optimisation de la daptomycine : fortes poso

- 371 bactériémies à SARM, 2002 – 2015,
- Traitement probabiliste vancomycine puis relais daptomycine;
- 138 pts daptomycine HD (≥ 7 mg/kg) vs 233 pts daptomycine dose standard (6 mg/kg)
- Utilisation d'un score de propension



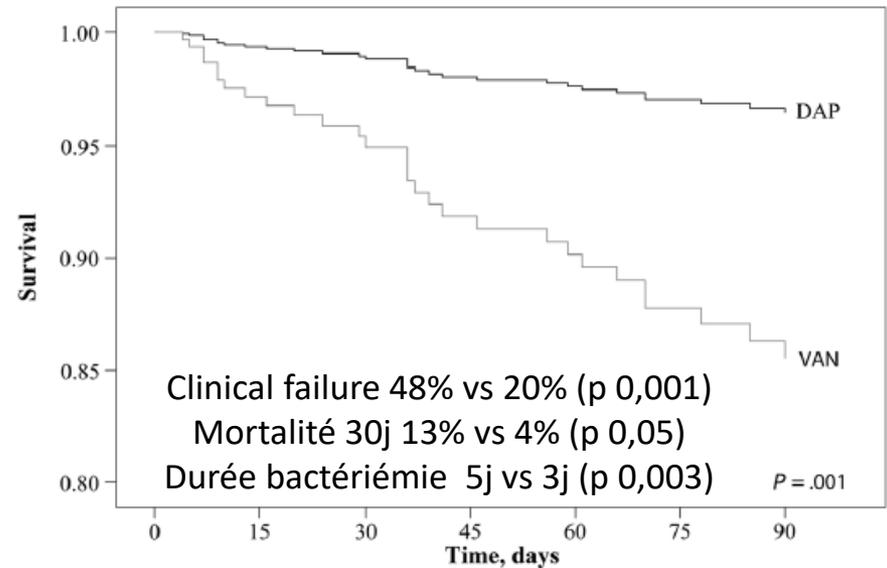
Et quid des SARM avec CMI vanco > 1µg/mL ?

Vanco **intermittent** (10-20 µg/ml) n=118,
 Dapto (6 mg/kg/j) n=59
 Rétrospectif cas-témoin

Multiple biais/critiques +++

- Vanco en intermittent
- 98% des patients du groupe dapto avaient eu 5j de vanco avant (biais de survie)
- Deux fois plus d'avis infectieux dans le groupe dapto (64% VS 32%)
- CMI mesurée en E-test
- Premier dosage moyen de vanco = 10 µg/mL

Vanco **intermittent** (15-20 µg/ml) n=85,
 Dapto (8,4 mg/kg/j) n=85
 Rétrospective cohorte appariée



Facteurs associés à l'« échec thérapeutique » (MV)

	Unadjusted OR (95% CI)	P Value	Adjusted OR (95% CI)	P Value
Vancomycin treatment group	3.7 (1.9–7.4)	<.001	4.5 (2.1–9.8)	<.001
ICU admission	4.4 (2.2–8.9)	<.001	5.8 (2.7–12.8)	<.001
Intravenous drug use	2.8 (1.4–5.4)	.002	3.0 (1.4–6.3)	.004

Factor	Adjusted OR (95% CI)	P
Right-sided endocarditis	0.08 (0.01–0.83)	.035
Acute renal failure	3.91 (1.05–14.56)	.042
Vancomycin treatment group	3.13 (1.00–9.76)	.049

Et quid des SARM avec CMI vanco > 1µg/mL ?

Vanco **intermittent** (10-20 µg/ml) n=118,
 Dapto (6 mg/kg/j) n=59
 Rétrospectif cas-témoin

Multiple biais/critiques +++

- Vanco en intermittent
- 98% des patients du groupe dapto avaient eu 5j de vanco avant (biais de survie)
- Deux fois plus d'avis infectieux dans le groupe dapto (64% VS 32%)
- CMI mesurée en E-test
- Premier dosage moyen de vanco = 10 µg/mL

Vanco **intermittent** (15-20 µg/ml) n=85,
 Dapto (8,4 mg/kg/j) n=85
 Rétrospective cohorte appariée

Meilleure méthodo :

- Switch précoce (2j) = moins de biais de survie
- 1^{er} dosage de vanco = 18,1 µg/mL

Factor	Adjusted OR (95% CI)	P
Right-sided endocarditis	0.08 (0.01–0.83)	.035
Acute renal failure	3.91 (1.05–14.56)	.042
Vancomycin treatment group	3.13 (1.00–9.76)	.049

Moore *et al.* CID 2012

Factor	Adjusted OR (95% CI)	P
Intravenous drug use	2.8 (1.4–5.4)	.002
Vancomycin treatment group	3.0 (1.4–6.3)	.004

Murray *et al.* CID 2013

Et quid des SARM avec CMI vanco > 1µg/mL ?

Vanco **intermittent** (10-20 µg/ml) n=118,
 Dapto (6 mg/kg/j) n=59
 Rétrospectif cas-témoin

Multiple biais/critiques +++

- Vanco en intermittent
- 98% des patients du groupe dapto avaient eu 5j de vanco avant (biais de survie)
- Deux fois plus d'avis infectieux dans le groupe dapto (64% VS 32%)
- CMI mesurée en E-test
- Premier dosage moyen de vanco = 10 µg/mL

Vanco **intermittent** (15-20 µg/ml) n=85,
 Dapto (8,4 mg/kg/j) n=85
 Rétrospective cohorte appariée

Meilleure méthode :

- Switch précoce (2j) = moins de biais de survie
- 1^{er} dosage de vanco = 18,1 µg/mL

MAIS :

- Vanco en intermittent
- Rétrospectif sur 7 ans
- 10% de la cohorte complète (170/1652)
- Exclusion C-R BSI
- CMI mesurée avec plusieurs techniques

Factor	Adjusted OR (95% CI)	P
Right-sided endocarditis	0.08 (0.01–0.83)	.035
Acute renal failure	3.91 (1.05–14.56)	.042
Vancomycin treatment group	3.13 (1.00–9.76)	.049

Intravenous drug use	2.8 (1.4–5.4)	.002	3.0 (1.4–6.3)	.004
----------------------	---------------	------	---------------	------

Enfin, la CMI vanco a-t-elle un impact ?

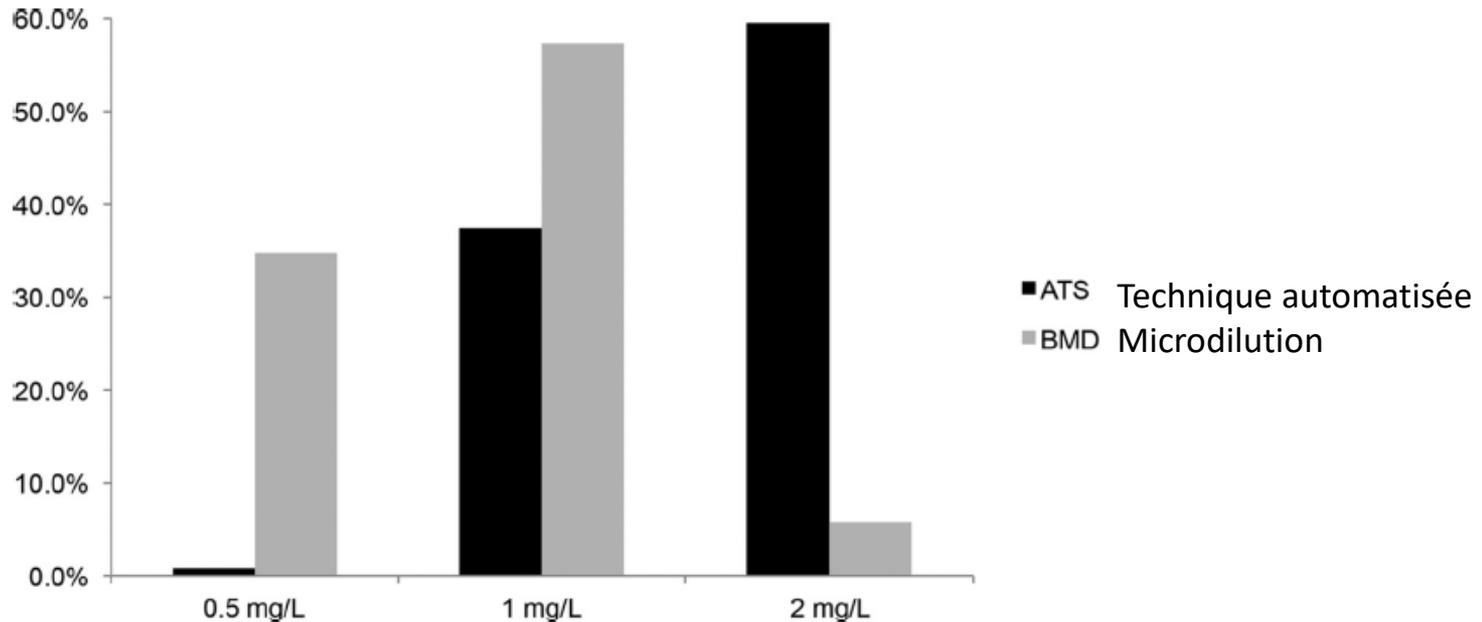
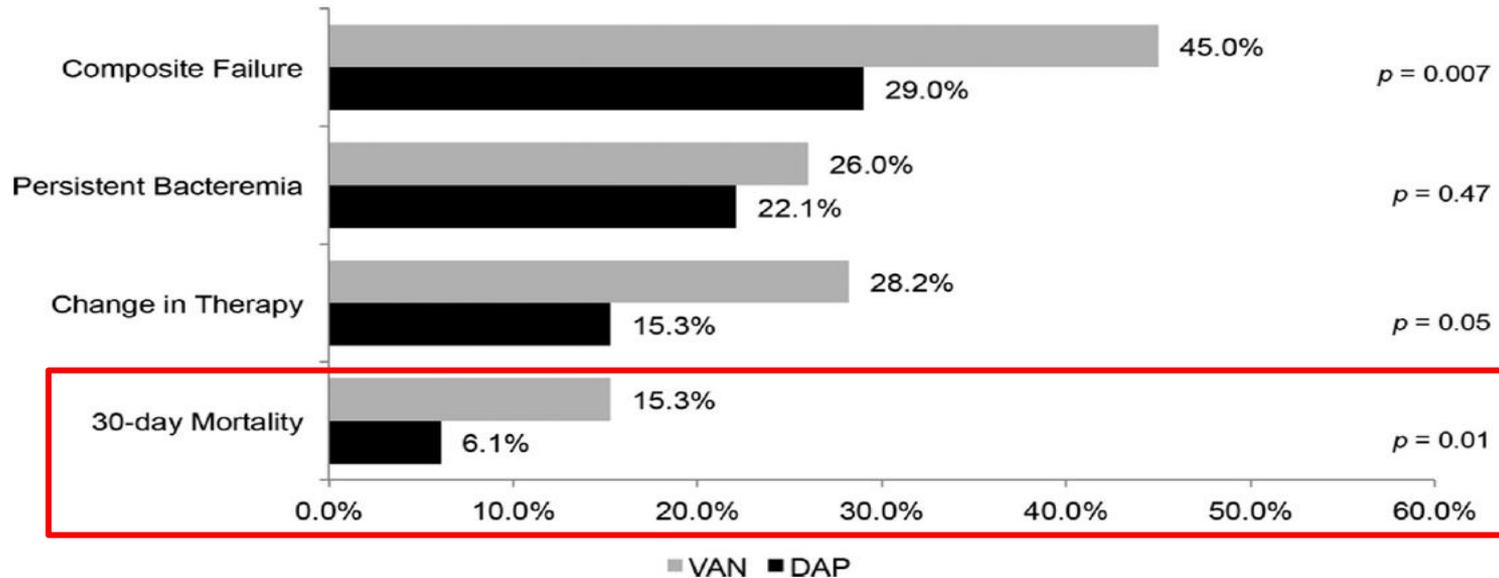


FIG 3 Vancomycin MIC distribution by ATSS versus BMD.

Techniques automatisées et E-test =
à abandonner pour la vanco ++
→ Faire uniquement microdilution

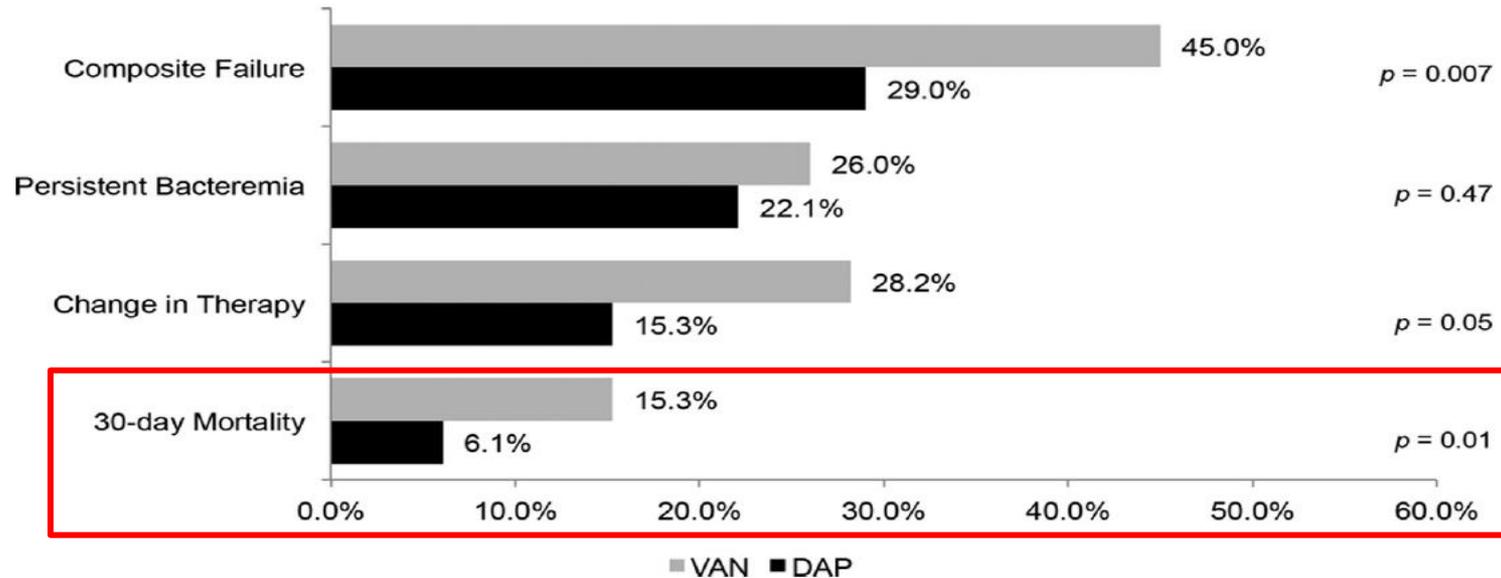
Finalemment, la CMI vanco a-t-elle un impact ?



Factor	Unadjusted OR	95% CI for unadjusted OR	aOR	95% CI for aOR
ICU admission	2.47	1.41–4.32	2.49	1.37–4.53
Vancomycin group	2.05	1.20–3.34	2.15	1.26–3.68
Source control	0.52	0.29–0.91	0.55	0.30–1.02
Infective endocarditis	2.94	1.55–5.59	2.15	1.26–3.68

- Etude de cohorte rétrospective, 262 pts avec bactériémie à SARM, 2010 – 2015
- Modèle de régression logistique avec score de propension
- CMI uniquement en microdilution → **pas d'impact pronostique de la CMI de la vanco**

Enfin, la CMI vanco a-t-elle un impact ?

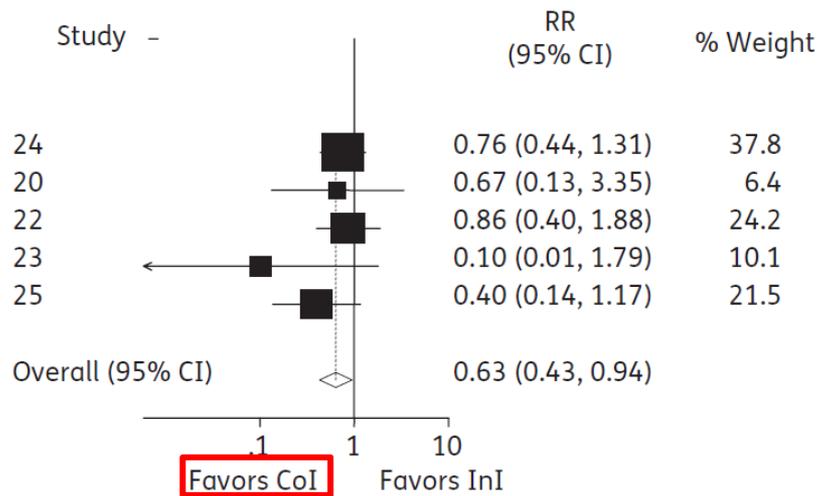


Factor	Unadjusted OR	95% CI for unadjusted OR	aOR	95% CI for aOR
ICU admission	2.47	1.41–4.32	2.49	1.37–4.53
Vancomycin group	2.05	1.20–3.34	2.15	1.26–3.68
Source control	0.52	0.29–0.91	0.55	0.30–1.02
Infective endocarditis	2.94	1.55–5.59	2.15	1.26–3.68

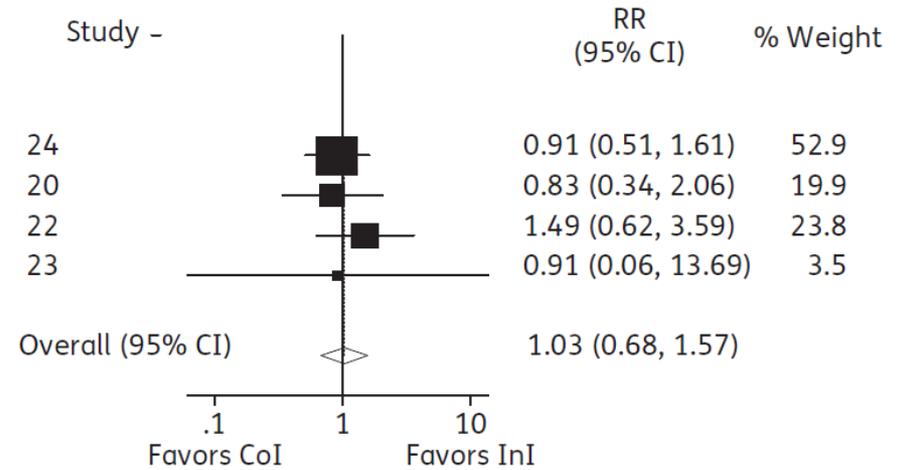
- Oui, mais.....
- Vanco en **intermittent** = est-ce un bon comparateur ?

Vanco : en continu ou en intermittent ?

Néphrotoxicité



Mortalité



Insuffisance rénale : aggrave le pronostic

Vanco : éviter la néphrotoxicité

En perfusion discontinue

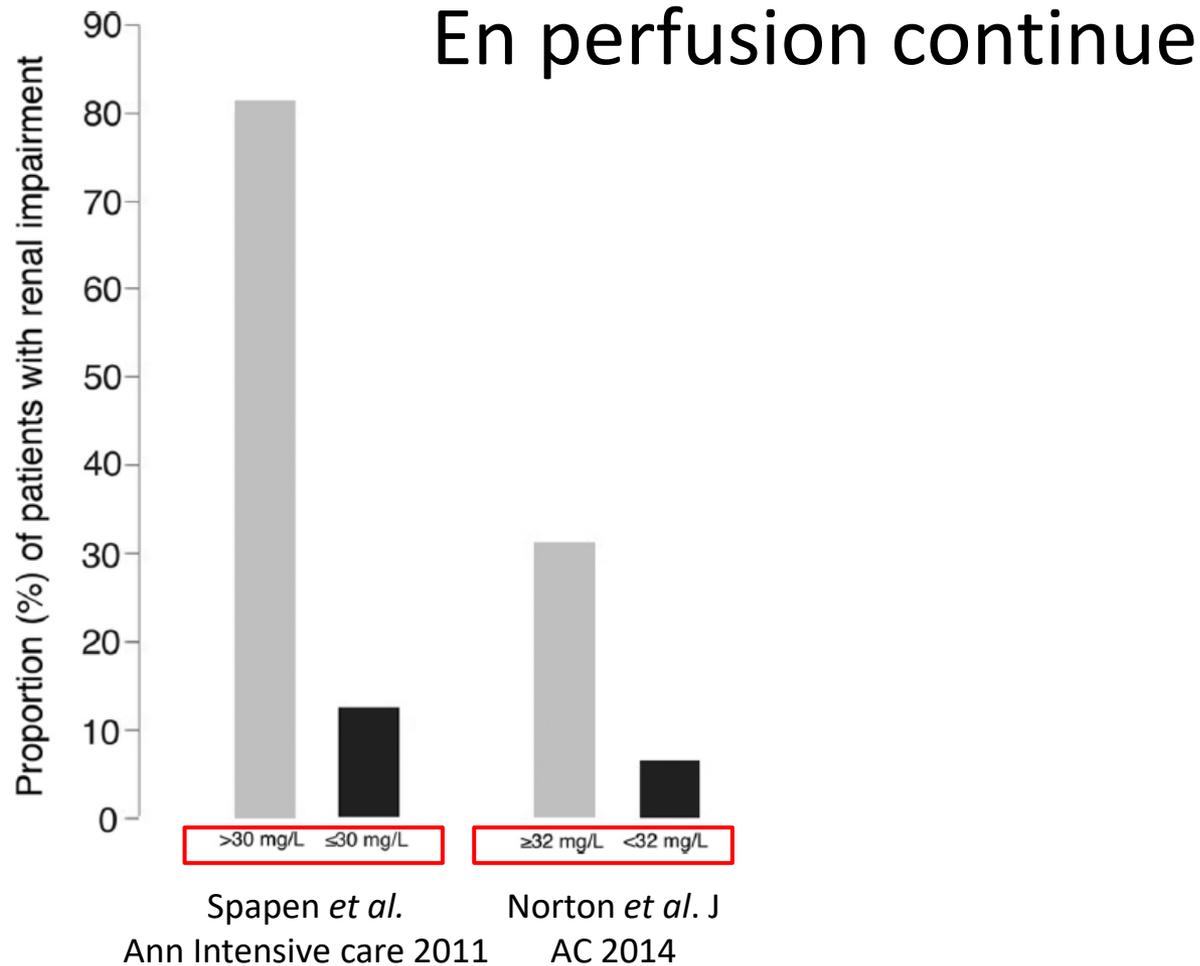
Table 2. Vancomycin Trough Concentrations and Poor Outcomes

Characteristic <i>N</i> = 308 ^a	Vancomycin failure <i>n</i> (%)	<i>P</i> (vs reference category)	Nephrotoxicity ^b <i>n</i> (%)	<i>P</i> (vs reference category)
Trough <10 mg/L (<i>n</i> =70)	46 (65.7%)	0.001	10/65 (15.4%)	.682
Trough 10–14.9 mg/L(<i>n</i> =90)	52 (57.8%)	0.016	13/76 (17.1%)	.476
Trough 15–20 mg/L(<i>n</i> =86)	34 (39.5%)	REF	10/77 (13.0%)	REF
Trough >20 mg/L(<i>n</i> =62)	31 (50.0%)	0.206	17/62 (27.4%)	.032

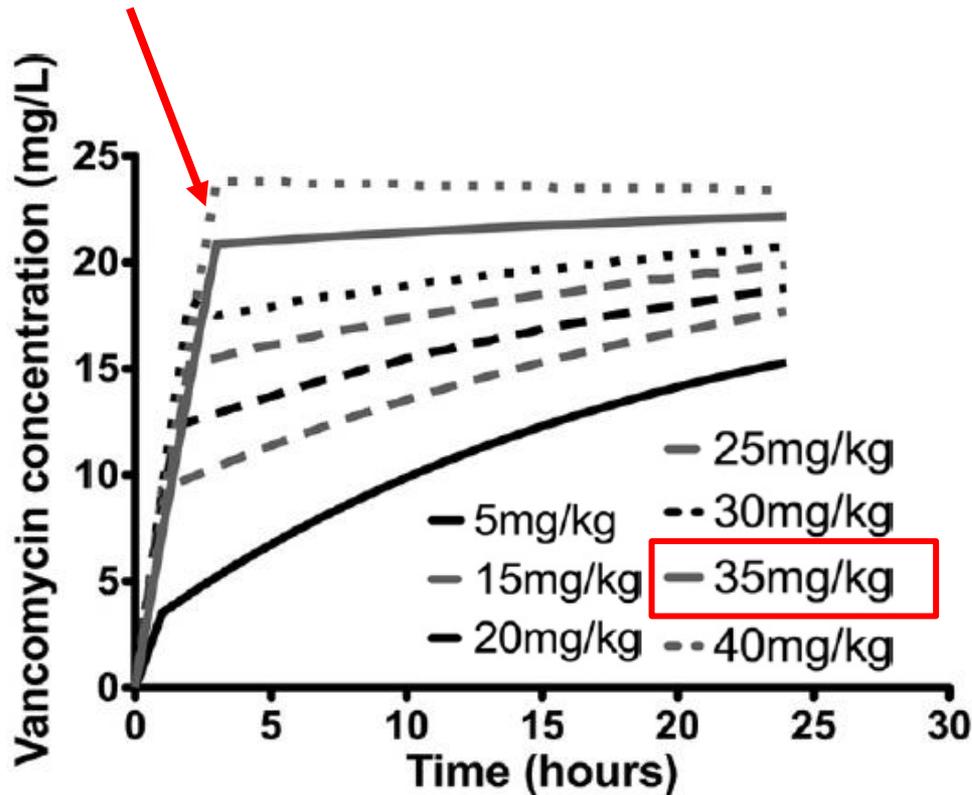
^a Twelve patients without trough concentrations drawn at steady state were excluded from analysis.

^b Denominators reflect exclusion of patients with end-stage renal disease from analysis of nephrotoxicity.

Vanco : éviter la néphrotoxicité



Vanco : optimiser l'efficacité ?



- Etude rétrospective
- 206 patients : “septic critically ill”
- Dose de charge de vanco puis perfusion continue (35mg/kg/j)
- **Impact de la dose de charge sur la rapidité à atteindre la cible**

Vanco : recommandation d'experts

Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation
(adulte et pédiatrique)

Recommandations formalisées d'experts

sous l'égide de la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF) et de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR),

avec la participation du Groupe Francophone de Réanimation et Urgences Pédiatriques (GFRUP),

de la Société Française de Microbiologie (SFM),

de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF),

de la Société Française d'Hygiène Hospitalière (SF2H)

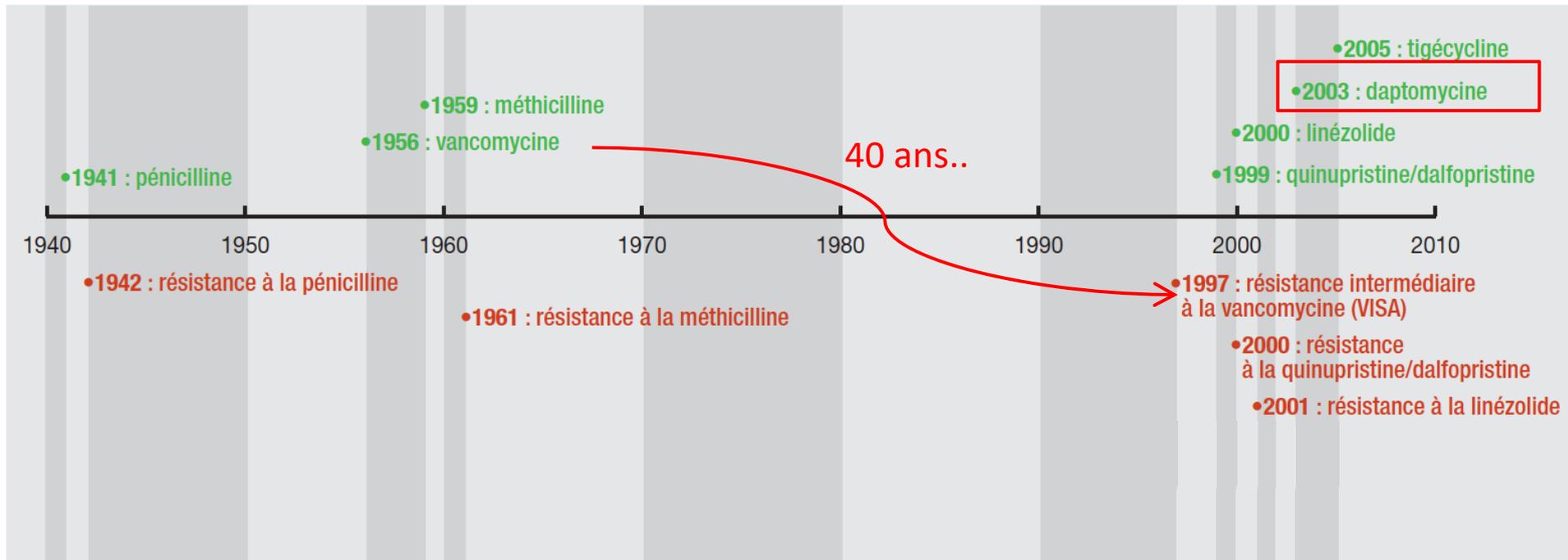
Objectifs de vancocinémie :

- Si continu: **20-30 µg/ml**
- Si discontinu: **résiduelle 15-20 µg/ml**

5- Il faut probablement administrer la vancomycine en perfusion continue, après administration d'une dose de charge, pour obtenir plus rapidement les concentrations plasmatiques cibles, déterminantes pour l'efficacité du traitement (*Accord fort*).

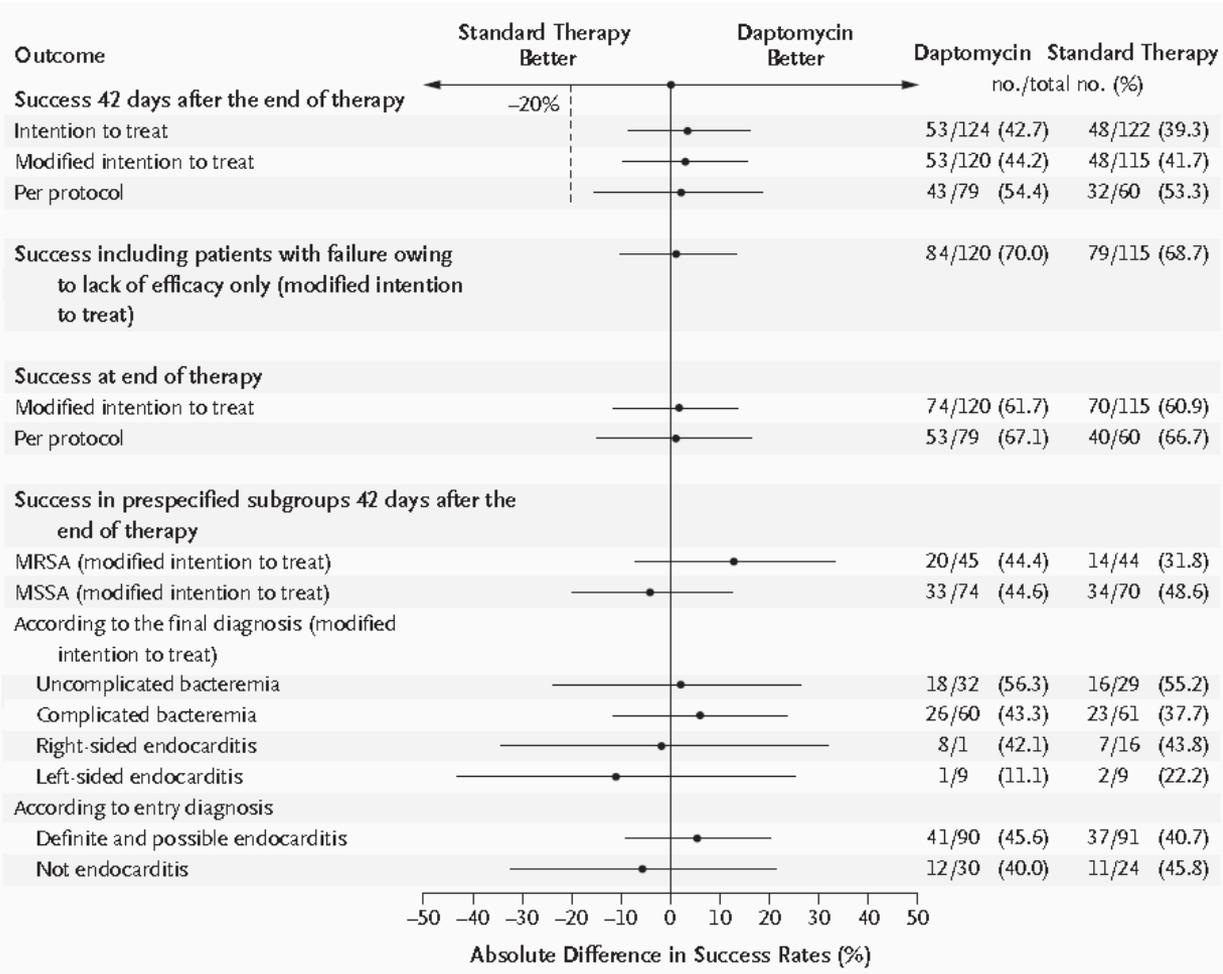
Dapto : émergence de résistance ?

Résistance de *Staphylococcus aureus* aux antibiotiques



Dapto : émergence de résistance ?

Vancomycine vs Daptomycine



RCT ouvert

Bactériémie / EI cœur droit

124 pts / Dapto

122 pts / Vanco

Evaluation J42 post ttt

Non inférieure

Moins d'IR

SARM et SASM

Peu de pts évaluables en fin d'étude

Pas de dosage

Emergence R à la dapto chez 6 pts en échec

Daptomycine dans l'endocardite...

- Etude rétrospective (2005-2011), *S. aureus* (84%)
- 70 endocardites du cœur droit ou gauche : dapto (≥ 8 mg/kg)
- Bithérapie = 34,3% (fosfo, rifampicine, ...)
- Succès clinique = 86%
- Emergence de résistance.... 6 patients
 - Impact de l'inoculum ?
 - Place de la bithérapie ?

Table 2. Patients with MRSA IE developing non-susceptibility to daptomycin

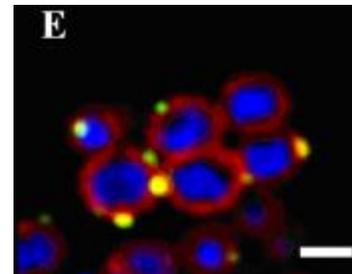
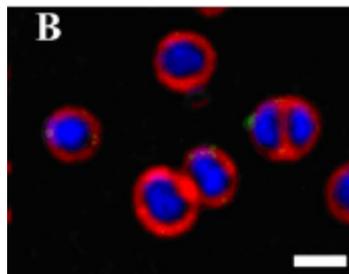
IE	DAP MIC (mg/L)	DAP MIC change	VAN MIC (mg/L)	VAN exposure (days)	Outcome
RIE	0.38→4	day 7 HD DAP	1.5→2	17	cleared on SXT
RIE	1→4	day 1 HD DAP	2→2	5	cleared on SXT
RIE	0.5→4	day 21 HD DAP	1→2	≤ 30 days prior to admission	organism persisted
LIE	1→4	day 8 HD DAP	2→2	2	cleared on HD DAP
RIE/LIE	0.5→4	day 11 HD DAP	hVISA 2→4	prior to admission VAN $\times 6$ weeks	cleared on HD DAP
RIE/LIE	1→2	day 18 HD DAP	1.5→2	20	cleared on HD VAN

DAP, daptomycin; VAN, vancomycin; HD, high-dose; hVISA, heterogeneous vancomycin-intermediate *S. aureus*; SXT, trimethoprim/sulfamethoxazole.

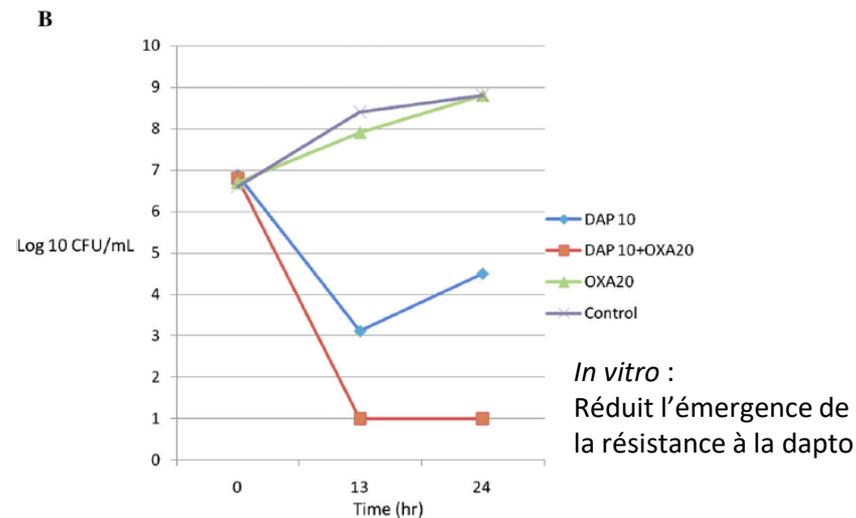
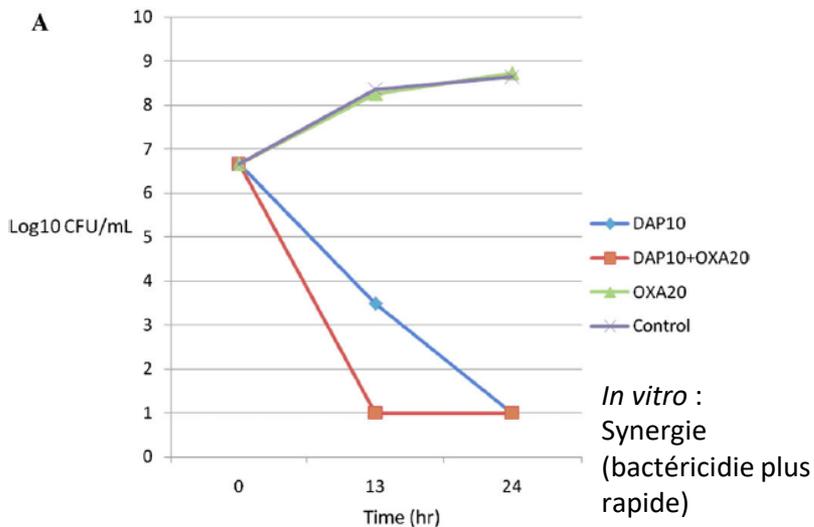
Daptomycine + β -lactamine

Use of Antistaphylococcal β -Lactams to Increase Daptomycin Activity in Eradicating Persistent Bacteremia Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Role of Enhanced Daptomycin Binding

Abhay Dhand,¹ Arnold S. Bayer,^{3,4} Joseph Pogliano,⁵ Soo-Jin Yang,^{3,4} Michael Bolaris,³ Victor Nizet,⁵ Guiqing Wang,² and George Sakoulas^{1,5,6}



Augmentation de la fixation membranaire de la dapto



- 7 bactériémies « prolongées » (7-22j) à *S. aureus* MR
- Dapto + β -lactamine anti-staph méti-S
- 5 guérisons, 2 rechutes

Daptomycine + β -lactamine

Daptomycin plus beta-lactam combination therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream

infections: a retrospective, comparative cohort study

Authors

Sarah C.J. JORGENSEN¹

	Overall N=229	Daptomycin monotherapy N=157	Daptomycin + beta-lactam N=72	P value
Composite clinical failure, n (%) 60-day mortality and/or 60-day recurrence	52 (22.7)	43 (27.4)	9 (12.5)	0.013
60-day mortality, n (%)	31 (13.5)	24 (15.3)	7 (9.7)	0.253
30-day mortality, n (%)	23 (10.0)	18 (11.5)	5 (6.9)	0.351
60-day recurrence, n (%)	27 (11.8)	23 (14.6)	4 (5.6)	0.50
30-day recurrence, n (%)	12 (5.2)	11 (7.0)	1 (1.4)	0.110

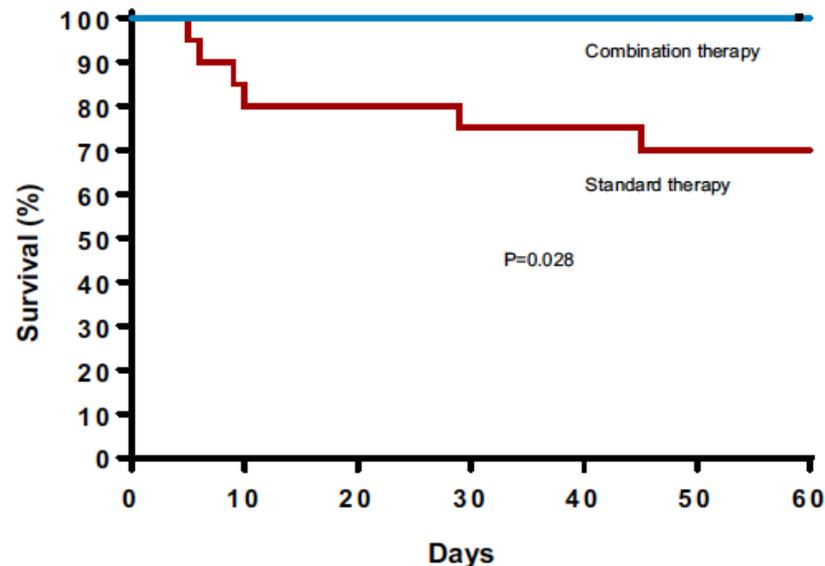
229 *S. aureus* MR BSI (72
Cefepime > cefazoline > c
Etude de cohorte rétrosp
Monocentrique

Jorgensen, S.C.J. *et al* CID 2019

Daptomycine + β -lactamine

Clinical Data on Daptomycin plus Ceftaroline versus Standard of Care Monotherapy in the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia

Matthew Geriak,^a Fadi Haddad,^b Khulood Rizvi,^c Warren Rose,^d Ravina Kullar,^e Kerry LaPlante,^f Marie Yu,^b Logan Vasilakou,^g Krista Ouellette,^a Marcus Zervos,^c Victor Nizet,^f George Sakoulas^{a,g}

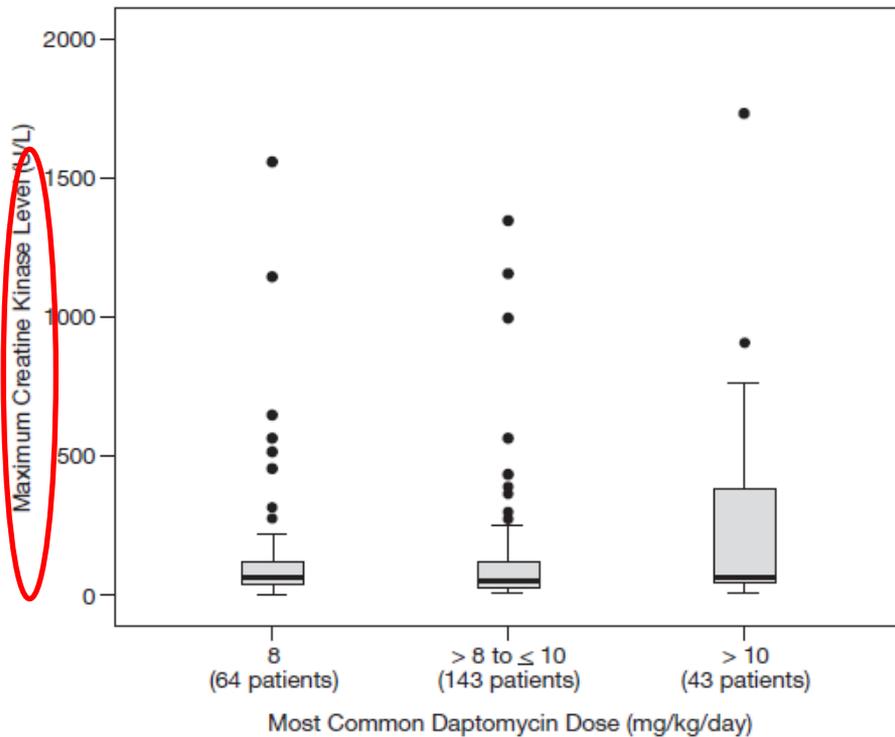


- Dapto + Ceftaroline (n= 17) VS vanco (n = 23)
- MRSA BSI
- Prospectif, randomisé
- Interruption précoce
- Multiples biais mais prometteur...

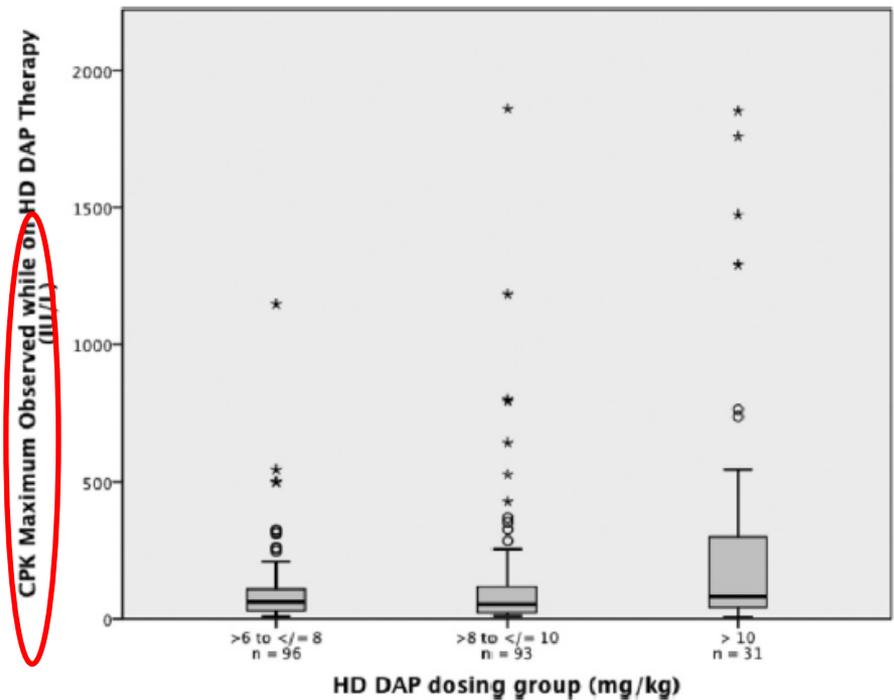
Conclusions, bactériémie à SARM

- Devant bactériémie à *S. aureus*, privilégier les fondamentaux (« source control », écho cœur, ...)
- Peu d'indications à un traitement anti-SARM en probabiliste : favoriser les tests rapides (PCR, PLP2a)
- Si anti-SARM débuté en probabiliste : réévaluation précoce (<48h)
- Vanco VS dapto :
 - Méfiance avec les données *in vitro*
 - Multiples biais des études rétrospectives
 - Probablement peu de différence d'efficacité (attention au critère de CMI : impact de la technique microbio)
 - Plus de néphrotoxicité si vanco (à intégrer dans le choix)
- Si vanco : à optimiser +++ (dose de charge, suivi thérapeutique)
- Si daptomycine : à optimiser = 10 mg/kg/j
 - +/- bithérapie (si « gros inoculum » ?), en fonction des équipes
 - Dans ce cas, favoriser céphalosporines (céfazo +++ / ceftaroline ?)

Nouvelle modalité d'administration DAPTOMYCINE haute dose



N= 70 EI à 85% SARM, 8% VRE



N=245 infections à Enterocoques

Daptomycine/ β -lactamine

Clinical Infectious Diseases

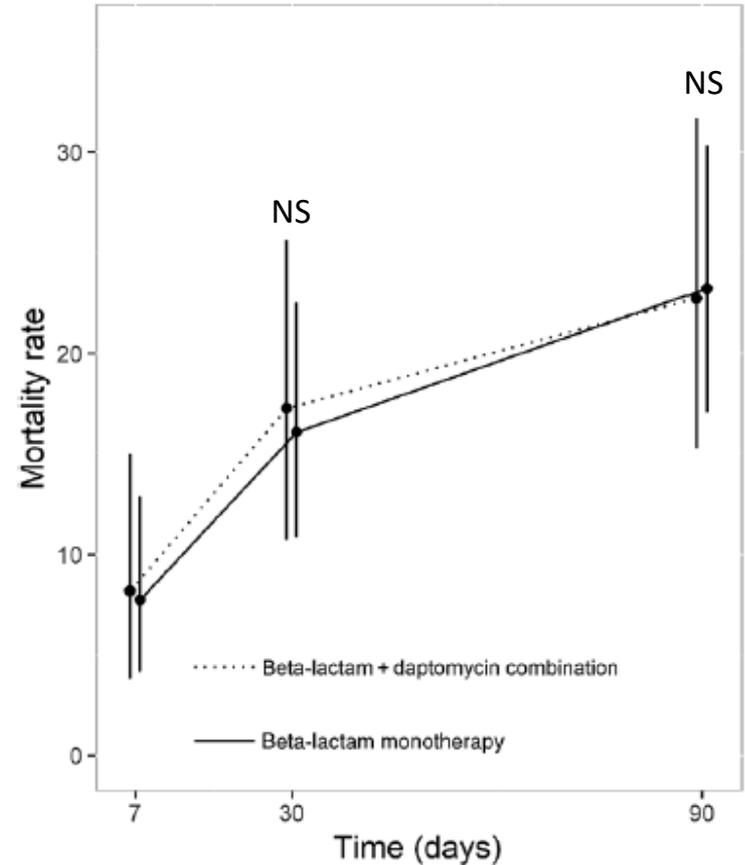
MAJOR ARTICLE



Impact of β -Lactam and Daptomycin Combination Therapy on Clinical Outcomes in Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Propensity Score-matched Analysis

Sara Grillo,^{1,2} Guillermo Cuervo,^{1,2,3} Jordi Carratalà,^{1,2,3,4} Immaculada Grau,^{1,2,4,5} Natàlia Pallarès,^{6,7} Cristian Tebé,^{6,8} Lluïsa Guillem Tió,¹ Oscar I Carmen Ardanuy,^{2,4,5,9} M. Angeles Dominguez,^{2,3,4,9} Evelyn Shaw,^{1,2,3} Carlota Gudiol,^{1,2,3,4} and Miquel Pujol^{1,2,3}

- 355 *S. aureus* **MS** BSI (136 bi, 214 mono)
- Cloxacilline ou céfazoline
- Etude de cohorte rétrospective
- Monocentrique
- Score de propension



Grillo, S. et al CID 2019

Daptomycine/ β -lactamine

- CAMERA 2, ECCMID 2019,
- Prospective randomisée, BSI *S. aureus* **MR**
- Vanco (99%) ou Dapto + placebo ou β -lactamine (flucloxacilline ou céfazoline)
- Interruption précoce (352/440) pour excès de toxicité rénale (30 VS 9%) et absence de bénéfice

- Peut-être à limiter aux bactériémies persistantes à SARM ? A partir de quand ?
 - Eviter pénicillines
 - Autres β -lactamine (ceftaroline) ? Favoriser céfazoline ?

Tong, S.Y.C. *et al* JAMA 2020