

# CLOCEBA

Etude randomisée multicentrique de non infériorité comparant l'efficacité de la Cloxacilline à la Céfazoline pour le traitement des bactériémies à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline

## PHRC National

Coordinating Investigator: F-Xavier LESCURE

Scientific director: Xavier Duval

Methodologist: Charles Burdet

## ■ *Staphylococcus aureus*:

- ▶ 1<sup>er</sup> agent responsable de bactériémie
- ▶ 80% - 85% sensible à la méticilline

## ■ Bactériémie à *S. aureus* (BSA):

- ▶ Incidence 50 à 200 / 100 000 personnes / année
- ▶ 2/3 d'origine nosocomiale ou liées aux soins

## ■ Mortalité des BSA:

- ▶ 20% en intra hospitalier
- ▶ 30 % à 3 mois

## ■ Déterminants du pronostic (BSA méticilline sensible): pénicillines anti staph



# Questions scientifiques

## ■ Diagnostic:

- ▶ VISTA score diagnostic de localisation cardiaque
- ▶ TEPSTAR

## ■ Thérapeutique :

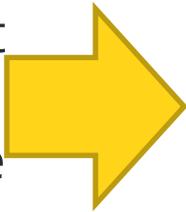
- ▶ Bactériémie
- ▶ Endocardite

# Traitement des bactériémies à *S. aureus*

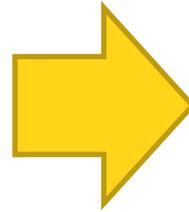
- **Le choix de l'ABie dépend de la sensibilité à la méticilline**
- **La durée du traitement dépend de l'existence de foyers secondaires**
  - ▶ Durée antibiothérapie des BSA: 14 jours si non compliquée, > 14 jours si compliquée
  - ▶ Foyers profonds diagnostiqués dans 40% des sujets par explorations habituelles
- **L'existence de foyers profonds peut être diagnostiquée tardivement**
  - ▶ La durée d'antibiothérapie doit être réévaluée
- **L'antibiothérapie initiale IV est généralement relayée par une Abie de seconde intention différente**

# Diagnostic microbiologique de bactériémies à SAMS

1-Prélèvement  
d'une paire  
d'hémoculture



2-transfert au  
laboratoire de  
Microbiologie  
=

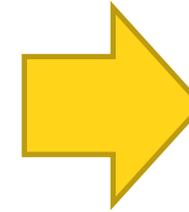


3-SI culture positive =

Réalisation d'un  
examen direct  
(coloration de Gram)

ET

Information du  
clinicien



4-réalisation de  
l'antibiogramme  
(nécessite 24h de  
plus)

Début antibiothérapie

Début antibiothérapie

**The median TTP was 14 h (IQR 10 -18)**

- Cloxacilline : anti SAMS de référence
- Récemment, la sécurité de la cloxacilline a été remise en question :
  - => réactions d'hypersensibilité + insuffisance rénale > 10%
  - => schéma d'utilisation non standardisée dans les cas d'insuffisance rénale
  - => survenue d'effets secondaires chez 20% des pts traités avec fortes doses
  - => problèmes de rupture de stock de cloxacilline
- Alternative à la cloxacilline: cefazoline

# Cefazoline

- Céphalosporine de première génération IV
- Spectre SAMS
- Diffusion faible dans le LCR
- 25 à 50 mg/kg en 2 à 3 fois
- Elimination urinaire sous forme inchangée
- Adaptation de la dose à la fonction rénale

Table 3

Characteristics and results of studies comparing efficacy of cefazolin versus anti-staphylococcal penicillins in the treatment of MSSA bacteraemia

	Study design	Mechanisms to control bias	Antibiotics (dosing)	Number of patients	Severity of illness	Deep seated infections <sup>a</sup>	Duration of bacteraemia in days (mean (SD) or median [IQR])	Metastatic infection	Source control <sup>b</sup>
Paul <i>et al.</i> , 2011 1988–1994 & 1999–2007 Petah Tikva, Israel	Single centre Retrospective cohort	Multivariate Logistic regression	Cefazolin Cloxacillin	<i>n</i> = 72 <i>n</i> = 281	NA	19%	NA	NA	NA
Lee <i>et al.</i> , 2011 2004–2009 Seoul, South Korea	Single centre Retrospective cohort	Propensity score	Cefazolin  Nafcillin	<i>n</i> = 49 <i>n'</i> = 41  <i>n</i> = 84 <i>n'</i> = 41	Classified as ultimately or rapidly fatal according to McCabe score (%): 66  Classified as ultimately or rapidly fatal according to McCabe score (%): 73	32%*  55%*	NA	17%  15%	29%  27%
Li <i>et al.</i> , 2014 2008–2012 San Antonio, Tx, USA	Multicentre Retrospective cohort	Multivariate Logistic regression	Cefazolin (6 g/day)  Oxacillin (12 g/day)	<i>n</i> = 59  <i>n</i> = 34	ICU admission (%): 7 Pitt Bacteraemia Score (median, IQR): 0 [0–1]  ICU admission (%): 18 Pitt Bacteraemia Score (median, IQR): 0 [0–1]	59%  76%	4 [2–6]  4 [3–7]	34%  35%	56%  50%
Bai <i>et al.</i> , 2015 2007–2010 Toronto, Canada	Multicentre Retrospective cohort	Propensity score	Cefazolin (3 g/day)  Cloxacillin (12 g/day)	<i>n</i> = 105 <i>n'</i> = 90  <i>n</i> = 249 <i>n'</i> = 90	ICU admission (%): 10  ICU admission (%): 18	32%  41%	NA	NA	63%  58%
Rao <i>et al.</i> , 2015 2010–2013 Chicago, IL, USA	Multicentre Retrospective cohort	Multivariate Logistic regression	Cefazolin (4 g/day)  Oxacillin (12 g/day)	<i>n</i> = 103  <i>n</i> = 58	ICU admission (%): 42 Modified-APACHE score (mean, SD): 13 (6.3)  ICU admission (%): 33 Modified-APACHE score (mean, SD): 10.3 (5.8)	31%  35%	3 [2–4]  3 [2–4]	29%*  19%	77%*  52%*
Pollet <i>et al.</i> , 2016 2008–2013 San Francisco, Ca, USA	Single centre Retrospective cohort	Propensity score	Cefazolin Nafcillin	<i>n</i> = 70 <i>n</i> = 30	ICU admission (%): 13 ICU admission (%): 27	14% 30%	1.3 (0.8) 1.7 (1.4)	NA	NA
McDanel <i>et al.</i> , 2017 2003 – 2010 USA	Multicentre Retrospective cohort	–	Cefazolin  Nafcillin/Oxacillin	<i>n</i> = 1163  <i>n</i> = 2004	ICU admission (%): 15* APACHE III Score >34 (%): 56  ICU admission (%): 19* APACHE III Score >34 (%): 52	41%  43%	NA	NA	NA

Abbreviations: aOR, adjusted odds ratio; HR, Hazard Ratio; MSSA, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*; *n'*, number of included patients in the propensity score matched analyses.\**p* <0.05.<sup>a</sup> Deep-seated infections: endocarditis, bone or joint infection, device-related infection, deep-seated abscess, pneumonia.<sup>b</sup> Source control: Catheter removal, device explantation, surgical management of abscess.

## En résumé

- Efficacité cloxacilline / cefazoline semble **comparable** mais non PROUVEE
- Tolérance pourrait être **plus favorable** pour cefazoline

Comment comparer ces 2 antibiotiques dans un essai randomisé ?

# Aspects méthodologiques

- **Un essai de supériorité est moins sujet à biais qu'un essai de non infériorité, même en double aveugle**
- **Un critère de jugement composite augmente de facto la fréquence du critère de jugement et peut diminuer le nombre de sujets nécessaires**
- **Un essai de non infériorité doit comporter les mêmes critères d'inclusion et le même critère de jugement que l'essai princeps ayant établi la supériorité du comparateur**
- **Quelle borne de non infériorité dans un essai de non infériorité ?**
- **Quel critère de jugement ?**
- **On ne peut tester la supériorité dans un essai de non infériorité que si on l'a prévu à l'avance.**

# Essai randomisé BSA métricilline sensible

- Chez un sujet ayant une SAB non compliquée et un traitement de 14 jours, le traitement évalué dans l'essai peut n'être reçu que pendant 11 jours
- Le critère de jugement doit être évalué au même moment quelle que soit la durée du traitement

## ■ Comparaison efficacité cefazoline VS cloxacilline

## ■ Comparaison cefazoline VS cloxacilline

### ■ Essai de supériorité

### ■ Essai de non-infériorité

## ■ Comparaison cefazoline VS cloxacilline

### ■ Essai de supériorité

#### Selon l'hypothèse

- ▶ 20% **d'évènements indésirables** dans le bras cloxacilline
- ▶ 7% dans le bras cefazoline,

### ■ Puissance 0.9 et alpha 0.05

- ▶ 150 patients par groupe

Critère de jugement : évènements indésirables

### ■ Essai de non-infériorité

#### Selon l'hypothèse

- ▶ 90% de **succès thérapeutique** dans le bras cloxacilline

### ■ Puissance 0.88 et alpha 0.05

### ■ Marge de non infériorité 10%

- ▶ 150 patients par groupe

Critère de jugement : succès thérapeutique

## ■ Comparaison cefazoline VS cloxacilline

### ■ Essai de supériorité

#### Selon l'hypothèse

- ▶ 20% **d'évènements indésirables** dans le bras cloxacilline
- ▶ 7% dans le bras cefazoline,

### ■ **Puissance 0.9 et alpha 0.05**

- ▶ 150 patients par groupe

Critère de jugement : évènements indésirables

### ■ Essai de non-infériorité

#### Selon l'hypothèse

- ▶ 90% de **succès thérapeutique** dans le bras cloxacilline

### ■ **Puissance 0.88 et alpha 0.05**

### ■ **Marge de non infériorité 10%**

- ▶ 150 patients par groupe

Critère de jugement : succès thérapeutique

# Définition du succès thérapeutique

## Caractéristiques du projet

- ❖ **Etude de non-infériorité de phase IV, en ouvert, randomisée, contrôlée avec deux bras parallèles, stratification par centre et par voie d'abord**
- ❖ **Population concernée:** adultes diagnostiqués avec une bactériémie SASM, recrutés aux urgences ou dans les services d'hospitalisation traditionnelle des centres participants
- ❖ **Objectif principal :**

La comparaison de l'efficacité thérapeutique de la céfazoline à la cloxacilline 90 jours après l'inclusion du patient

- ▶ Critère de jugement principal est un critère d'efficacité composite :
  - *Survie à J90*
  - *Cure bactériologique à J3 (bactériémie) ou J5 (endocardite)*
  - *Absence de rechute à J90*
  - *Guérison clinique à J90*

**Table 2**

Endpoints used in randomized controlled trials and prospective observational studies of bloodstream infections published January 2005 to April 2016 [5,21,22,32–51]

Category	Specific endpoint <sup>a</sup>	Number of studies using each endpoint		
		Primary	Secondary	Combined frequency of endpoint
<b>Objective clinical outcome</b>				
	<b>Mortality</b>			
	In-hospital mortality	3	2	5
	7 days	1	0	1
	14 days	4	1	5
	21 days	1	0	1
	28 days	3	1	4
	30 days	3	0	3
	42 days	0	1	1
	60 days	1	0	1
	90 days	4	3	7
	12 weeks	1	0	1
	<b>Clinical outcome other than mortality</b>			
	Intensive care unit-free days at 28 days	1	0	1
	Duration of fever	0	4	4
	Duration of antibiotic therapy	1	3	4
	Organ failure free days	0	1	1
	Clinical cure/response to treatment	7	6	13
	Length of hospital stay after bloodstream infection	0	2	2
	Development of antibiotic resistance	0	3	3
	<b>Subjective clinical measures</b>			
	Measures of functional status/Quality of life indicators	0	2	2
	Attributable mortality	1	2	3
	<b>Microbiological outcome</b>			
	Bacteriological cure (incorporating clearance of blood cultures)	5	10	15
	<i>Clostridium difficile</i> diarrhoea	0	4	4
	<b>Surrogate endpoints</b>			
	Decrease in C-reactive protein	0	1	1
	Procalcitonin level	0	1	1
	Markers of severity of inflammation	0	1	1
	Resolution of inflammatory response	1	3	4
	<b>Cost</b>	0	2	2
	<b>Safety</b>	1	11	12

<sup>a</sup> When not specifically defined we inferred primary and secondary endpoints

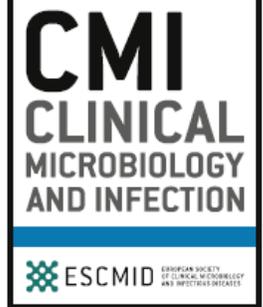


ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

# Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: [www.clinicalmicrobiologyandinfection.com](http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com)



Consensus statement

## Proposed primary endpoints for use in clinical trials that compare treatment options for bloodstream infection in adults: a consensus definition

P.N.A. Harris<sup>1,2,\*</sup>, J.F. McNamara<sup>1,2</sup>, D.C. Lye<sup>3</sup>, J.S. Davis<sup>4,5</sup>, L. Bernard<sup>6</sup>, A.C. Cheng<sup>7,8</sup>, Y. Doi<sup>9</sup>, V.G. Fowler Jr.<sup>10</sup>, K.S. Kaye<sup>11</sup>, L. Leibovici<sup>12,13</sup>, J. Lipman<sup>14,15,16</sup>, M.J. Llewelyn<sup>17</sup>, S. Munoz-Price<sup>18</sup>, M. Paul<sup>19</sup>, A.Y. Peleg<sup>20,21</sup>, J. Rodríguez-Baño<sup>22</sup>, B.A. Rogers<sup>21</sup>, H. Seifert<sup>23,24</sup>, V. Thamlikitkul<sup>25</sup>, G. Thwaites<sup>26,27</sup>, S.Y.C. Tong<sup>4</sup>, J. Turnidge<sup>28</sup>, R. Utili<sup>29</sup>, S.A.R. Webb<sup>30</sup>, D.L. Paterson<sup>1,31</sup>

### Table 3

#### Consensus definitions for bloodstream infection (BSI) studies

---

*Staphylococcus aureus* BSI

---

#### **Pilot trial to select an intervention for a larger definitive trial**

*Primary outcome:*

Success is defined by all of the following criteria being met at

**7 days** after randomization:

1. Patient alive
2. Fever resolved
3. Stable or improved SOFA<sup>a</sup> score (compared with baseline)
4. Blood cultures negative for *S. aureus*

*In addition:*

No isolation of *S. aureus* in blood cultures or another sterile site from **8 to 90 days** after randomization

## Consensus definitions for bloodstream infection (BSI) studies

---

*Staphylococcus aureus* BSI

---

**Definitive antibiotic trial, in a pragmatic 300+ patient investigator-initiated study, the purpose of which is to influence clinical practice**

*Primary outcome:*

Success of therapy is defined at **90 days** by presence of all of the following:

1. Patient alive
2. No evidence of microbiologically confirmed treatment failure, defined as either:
  - (a) Persistence of *S. aureus* BSI >7 days
  - (b) Isolation of *S. aureus* from a sterile site (blood, joint fluid, tissue) >14 days from randomization

## ❖ Objectifs secondaires :

### → Efficacité :

- ❖ Comparaison de la mortalité à J90
- ❖ Comparaison de l'efficacité bactériologique à J3 (ou J5 pour les EI) et J90
- ❖ Comparaison du taux de rechute bactériologique à J90
- ❖ Comparaison de l'efficacité clinique à J7 et à J90
- ❖ Comparaison de la proportion de patients pour lesquels la durée de traitement conventionnelle est respectée
- ❖ Comparaison du score DOOR

## ■ Objectifs secondaires :

### → Tolérance :

- ❖ Comparaison de l'apparition de tous les évènements indésirables (EI) à J7, à la fin du traitement antibiotique de l'étude par IV (EoST) et à la fin de tous les traitements antibiotiques (EoAT)
- ❖ Comparaison de l'apparition des évènements indésirables de grade 3 et 4 à J7, EoST et EoAT
- ❖ Comparaison du taux d'arrêt prématuré du traitement antibiotique de l'étude à cause de l'apparition d'effets indésirables
- ❖ Comparaison de l'apparition d'infection à *Clostridium difficile*

## ❑ Critères d'inclusion :

- ✓ Patient majeur (plus de 18 ans)
- ✓ Hémocultures positives au SASM identifiées par des techniques bactériologiques standard ou par PCR GeneXpert

Possibilité d'inclure les patients déments ou avec des problèmes neurologiques ne leur permettant pas de consentir lors de l'inclusion

### ❑ Critères de non inclusion :

- ✗ Hypersensibilité antérieure de type 1 ou de grade 3-4 (d'après le classement CTCAE) aux bêta-lactamines
- ✗ Femmes enceintes ou allaitantes
- ✗ Traitement antimicrobien **parentérale actif** de plus de 72h après la réalisation de l'hémoculture positive au SA
- ✗ Insuffisance rénale **chronique** définie par un taux de filtration glomérulaire estimé à  $< 30\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$
- ✗ Présence d'un implant intra-**vasculaire** (prothèse vasculaire ou valvulaire ou dispositif électronique implantable cardiovasculaire)
- ✗ Patient avec matériel implanté considéré comme étant infecté par le SAMS et pour lequel le traitement antibiotique sera supérieur à 70 jours
- ✗ **Nouveau** signe **cérébro-spinal** au cours du mois précédent
- ✗ Examen clinique compatible avec un AVC récent ( $< 1\text{mois}$ ), Abscès cérébral ou méningite

# Critères d'éligibilité



- Si administration d'un traitement probabiliste par voie **parentérale à l'hôpital** suite à une hémoculture positive : délai de **72h** à respecter
- Si **aucun traitement** probabiliste par voie parentérale à l'hôpital : **pas de délai** entre le prélèvement pour l'hémoculture et la randomisation
- Si traitement probabiliste à domicile: **pas de délai**
- Si traitement probabiliste par voie orale (à domicile ou à l'hôpital): **pas de délai**

Si possible faire le prélèvement pour l'hémoculture avant la première perfusion du traitement probabiliste parentérale

## ❑ Critères de non inclusion :

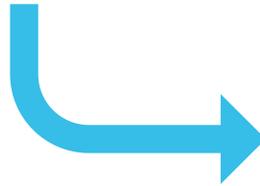
- ✗ Hypersensibilité antérieure de type 1 ou de grade 3-4 (d'après le classement CTCAE) aux bêta-lactamines
- ✗ Femmes enceintes ou allaitantes
- ✗ Traitement antimicrobien **parentérale actif** de plus de 72h après la réalisation de l'hémoculture positive au SA
- ✗ Insuffisance rénale **chronique** définie par un taux de filtration glomérulaire estimé à  $< 30\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$
- ✗ Présence d'un implant intra-**vasculaire** (prothèse vasculaire ou valvulaire ou dispositif électronique implantable cardiovasculaire)
- ✗ Patient avec matériel implanté considéré comme étant infecté par le SAMS et pour lequel le traitement antibiotique sera supérieur à 70 jours
- ✗ **Nouveau** signe **cérébro-spinal** au cours du mois précédent
- ✗ Examen clinique compatible avec un AVC récent ( $< 1\text{mois}$ ), Abscès cérébral ou méningite

## ❑ Critères de non inclusion :

- ✗ Autre antibiothérapie en cours ne pouvant pas être arrêtée ou substituée par le traitement de l'étude
- ✗ Hémoculture mixte avec plus d'un pathogène (à l'exception des contaminants : *Corynebacterium* sp, *Propionibacterium* sp, *Staphylococci* à coagulase-négative)
- ✗ Coagulopathie avec TP < 50% (excepté pour les patients sous traitement anti-coagulant par AVK)
- ✗ Absence de consentement éclairé, écrit et signé par le patient
- ✗ Limitation des soins avec une durée de vie attendue inférieure à 90 jours
- ✗ Patient sous tutelle ou curatelle
- ✗ Non affiliation à un régime de sécurité sociale ou CMU (affilié ou ayant droit)
- ✗ Patient déjà inclus dans un essai clinique interventionnel évaluant un produit médical

## ❑ Critères d'exclusion secondaires:

- ✗ Diagnostic de méningite fait après la randomisation
- ✗ Diagnostic d'un abcès cérébral fait après la randomisation
- ✗ Diagnostic d'une infection multiple fait après la randomisation



Arrêt du traitement de l'étude

Le patient sort de l'étude, il sera remplacé pour l'analyse finale, mais on continue à le suivre au niveau de la sécurité (EI/EIG)

# Patient éligible non inclus

## Qu'est-ce qu'un patient éligible non inclus ?

C'est un patient répondant aux critères d'inclusion mais présentant 1 ou plusieurs critères de non inclusion

- Une ligne par éligible non-inclus avec : Date + initiales nom prénom + mois et année de naissance + motif de non-inclusion
- Obligation éditoriale pour la publication des résultats de l'étude (flow chart)

**LISTE DES PATIENTS ELIGIBLES NON INCLUS**

Rappel : un patient éligible non-inclus est un patient répondant aux critères d'inclusion mais présentant au moins un critère de non-inclusion  
(Voir sous le tableau).

**Etude CLOCEBA** « Etude randomisée multicentrique de non infériorité comparant l'efficacité de la cloxacilline à la céfazoline pour le traitement des bactériémies à Staphylococcus aureus sensible à la méthicilline. »

Lieu de réalisation de la recherche : 017  
Investigateur principal : Dr Toisma Violaine

Date de Non-inclusion	1 <sup>ère</sup> lettre du NOM	1 <sup>ère</sup> lettre du Prénom	Mois et année de naissance	Motif de non inclusion Reporter le n° du motif de non inclusion (voir ci-dessous) ou l'écrire en clair

**Motifs de non-inclusion :**

- 1) Hypersensibilité antérieure de type 1 ou de grade 3-4 (d'après le classement CTCAE) aux bêta-lactames
- 2) Femmes enceintes ou allaitantes
- 3) Traitement antimicrobien parentéral actif contre la MSSA de plus de 72h après la réalisation de l'hémoculture positive au SA
- 4) Insuffisance rénale chronique définie par un taux filtration glomérulaire estimé à < 30mL/min/1.73m<sup>2</sup>
- 5) Présence d'un implant intra-vasculaire (prothèse vasculaire ou valvulaire ou dispositif électronique implantable cardiovasculaire)
- 6) Patient avec matériel implanté considéré comme étant infecté par le SAMS et pour lequel le traitement antibiotique sera supérieur à 70 jours
- 7) Nouveau signe cérébro-spinal au cours du mois précédent
- 8) Examen clinique compatible avec un AVC récent (<1mois), un abcès cérébral ou une méningite
- 9) Autre antibiothérapie en cours ne pouvant pas être arrêtée ou substituée par le traitement de l'étude
- 10) Hémoculture mixte avec plus d'un pathogène (à l'exception des contaminants : *Corynebacterium* sp, *Propionibacterium* sp, *Staphylococci* à Coagulase-Negative)
- 11) Coagulopathie avec TP>50% (excepté pour les patients sous traitement anti-coagulant par AVK)
- 12) Absence de consentement éclairé, écrit et signé par le patient
- 13) Limitation des soins avec une durée de vie attendue inférieure à 90 jours
- 14) Patient sous tutelle ou curatelle
- 15) Non affiliation à un régime de sécurité sociale ou CMU (affilié ou ayant droit)
- 16) Patient déjà inclus dans un essai clinique interventionnel évaluant un produit médical

16XLE-Cloceba\_elig-non-inclus\_v3-0\_20180411\_VGD 1/1

## ❖ Recherche interventionnelle (loi Jardé)

❖ Nombre de centres : 22

❖ Nombre de patients : 300

❖ Période d'inclusion : 48 mois

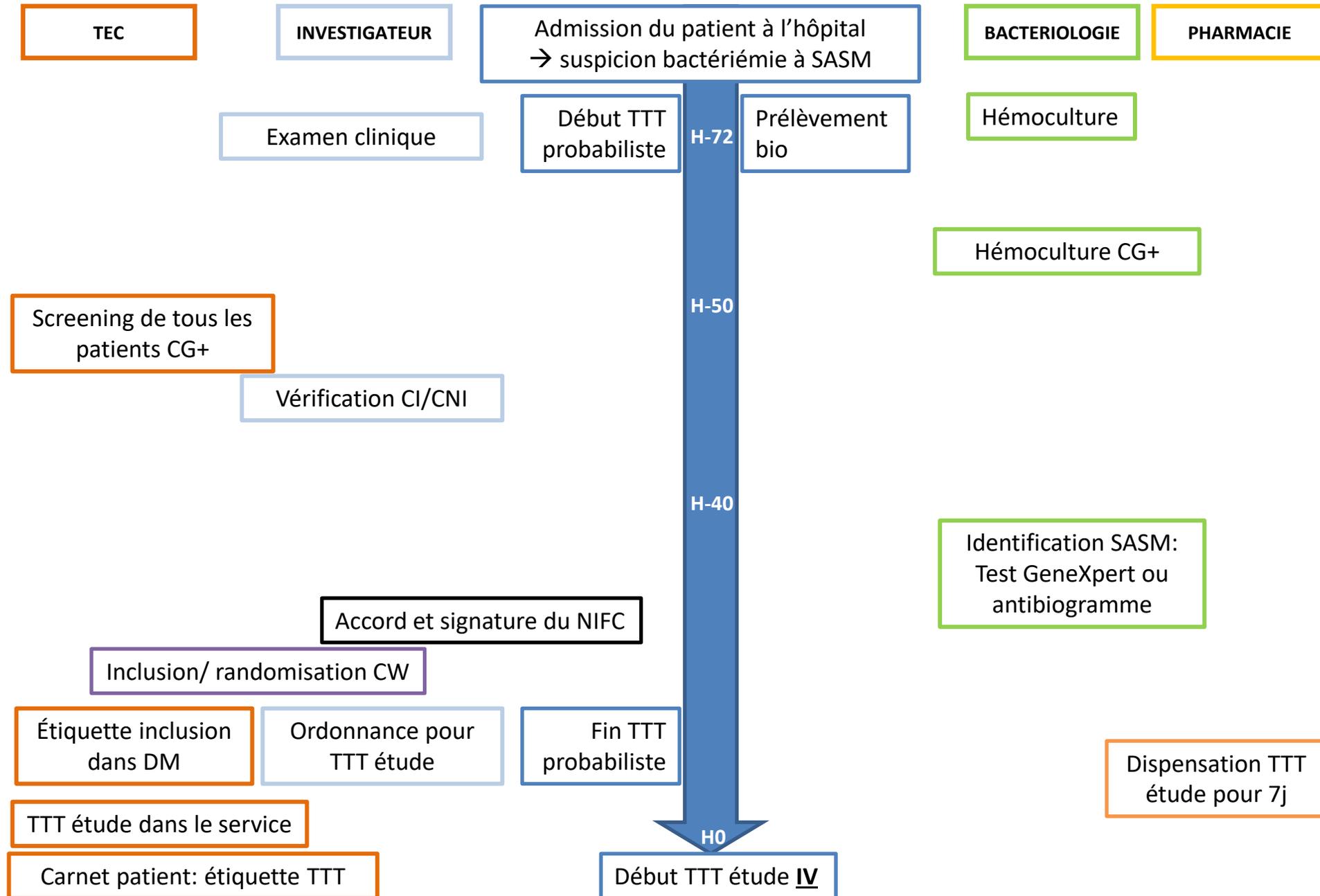
❖ Durée de participation du patient : 3 mois

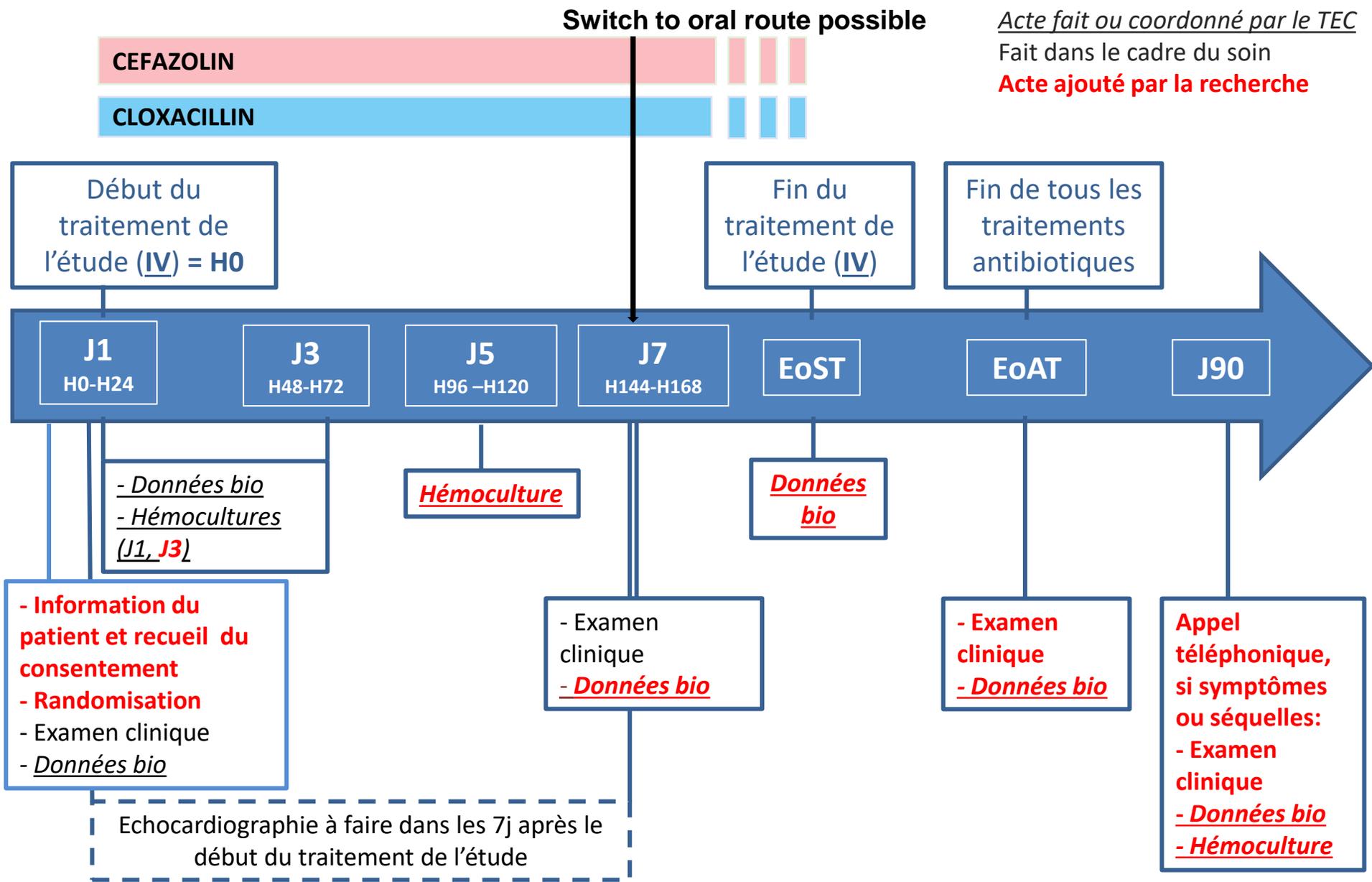
❖ → **1 patient à inclure / centre/mois**

■ Avis CPP : 13/11/2017 ; Autorisation ANSM : 08/11/2017

■ Financement : Ministère de la santé

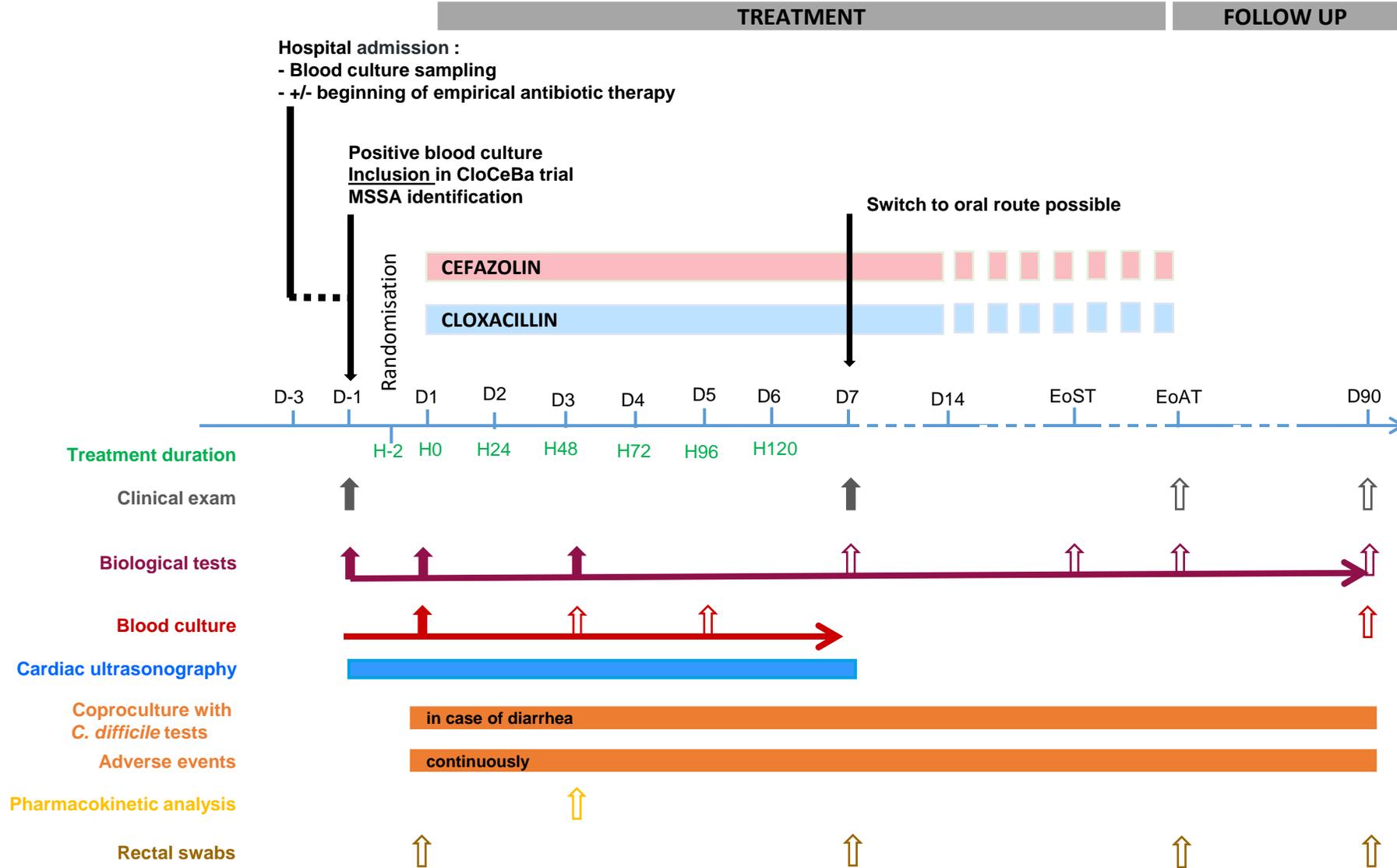
# Etapes avant administration du traitement de l'étude





**Tout au long du suivi du patient:** coprocultures en cas de diarrhées, *surveillance EI/EIG, suivi du traitement du patient (récupération du traitement alloué par la randomisation auprès de la pharmacie; remplissage carnet patient)*

# Schéma de l'étude



↑ Recherche / Soins ↑

	Day -1 (Inclusion and randomisation)	Day 1	Day 3	Day 5	Day 7	EoST (+/- 1 d) <sup>§</sup>	EoAT (+/- 3 d) <sup>§§</sup>	Day 90 (+/- 7 d)
Visit	V1				V2		V3	V4
MSSA identification	X							
Inclusion / Non-inclusion criteria	X							
Informed consent	X							
Randomisation	X							
Socio-demographic data	X							
Medical history	X							
Concomitant medications	X				X		X	X
Vital signs	X				X		X	X****
Physical exam	X				X		X	X****
Urinary $\beta$ -HCG for women in childbearing age	X							
Beginning of experimental treatment		X						
Blood cell and platelet count	X	X	X		X	X	X	X****
Plasma creatinine and urea	X	X	X		X	X	X	X****
Liver function tests (transaminases, TP)	X	X	X		X	X	X	X****
CRP	X							
Blood culture*		X	X	X				X****
Record of cardiac ultrasonography result					X			
Rectal swab**		X			X		X	X****
PK analysis***			X					
Adverse events	X	X	X	X	X	X	X	X
Coproculture with <i>C. difficile</i> tests in case of diarrhea	X	X	X	X	X	X	X	X****
Follow up by phone								X
<p>* All blood culture performed between day -1 and day 7 will be collected. All included patients will have a set of blood cultures on days 1, 3, 5 and 90</p> <p>** in a subgroup of 150 patients (75 in each treatment groups) included in Bichat, Beaujon and Henri Mondor hospitals</p> <p>*** in a subgroup of 50 patients (25 in each treatment group) included in Bichat and Beaujon hospitals</p> <p>§ EoST: end of studied treatment, §§ EoAT: end of all treatment</p> <p>**** in patients with clinical abnormalities reported at the day 90 telephone call</p>								

# Traitement de l' étude

## Randomisation

Via Cleanweb

Céfazoline

Cloxacilline

Ordonnance : 7 jours de traitement en IV

25 à 50 mg/kg

Poids +  
clairance de la  
créatinine

Toutes les 8h sous  
forme de perfusion de  
60 min

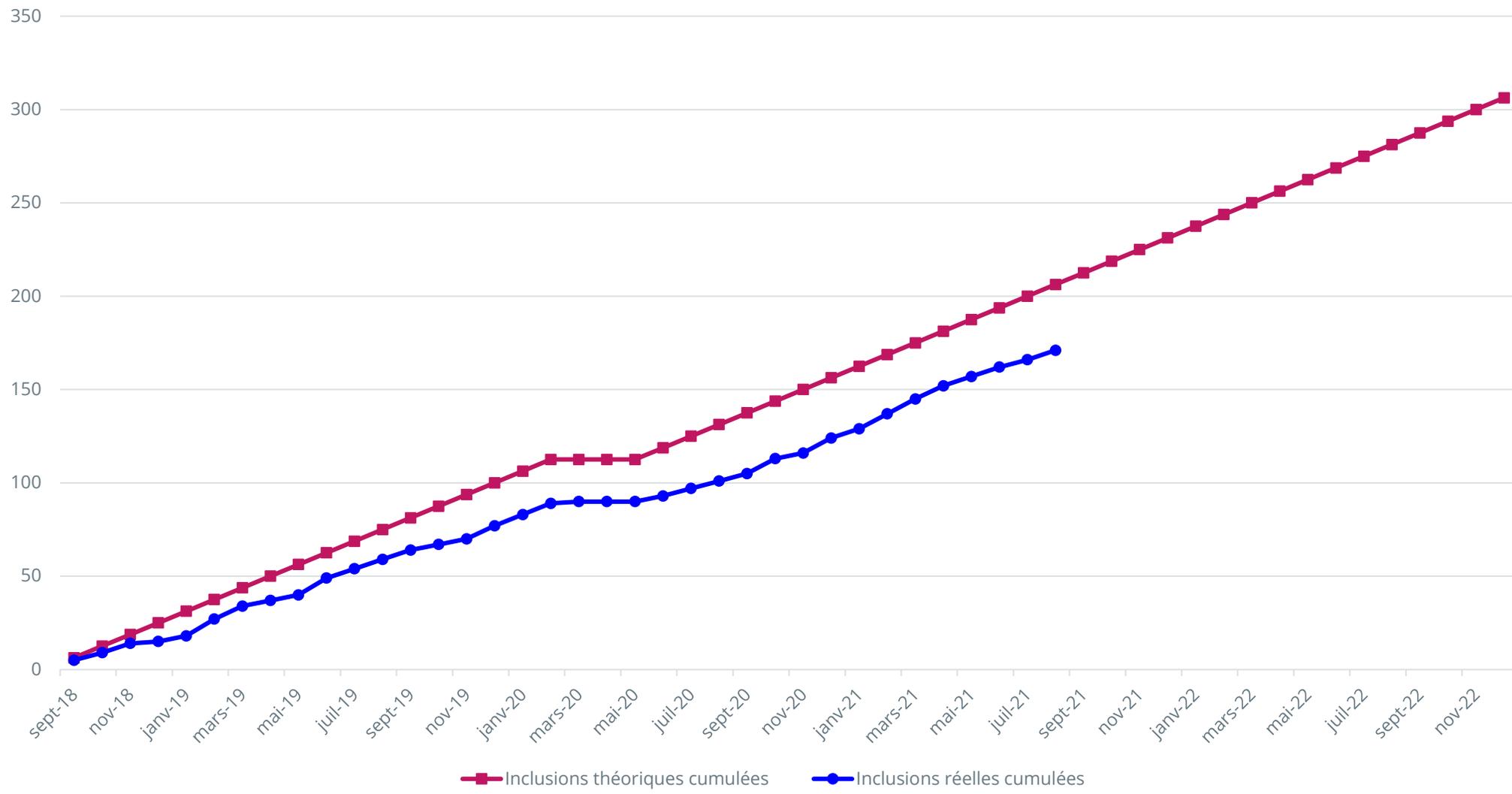
Toutes les 4h ou 6h sous  
forme de perfusion de 60  
min

Dose max 6 g / jour

Dose min: 8 g / jour  
Dose max 12 g /  
jour

**Dispensation** : Remise des 7 premiers jours de traitement (coffret(s) de 6 flacons) au service

**Traçabilité** : vignettes des flacons détachables à coller dans le cahier infirmier



## **Investigateur**

### **coordonnateur :**

Dr François-Xavier LESCURE

Tél : 01.40.25.69.94

Mail : [xavier.lescure@aphp.fr](mailto:xavier.lescure@aphp.fr)

### **Chef de projet DRCI :**

Mme Cécile KEDZIA

Tél : 01.44.84.17.33

Mail : [cecile.kedzia@aphp.fr](mailto:cecile.kedzia@aphp.fr)

### **Chef de projet URC :**

Mme Caroline QUINTIN

Tél : 01.40.25.79.66

Mail : [caroline.quintin@aphp.fr](mailto:caroline.quintin@aphp.fr)

## **Référent projet URC :**

Mme Virginie GODARD

Tél : 01.40.25.79.79

Mail : [virginie.godard@aphp.fr](mailto:virginie.godard@aphp.fr)

## **ARC**

Mme Nadia ETTALHAOUI

Tel: 01.40.25.76.35

Mail: [nadia.ettalhaoui@aphp.fr](mailto:nadia.ettalhaoui@aphp.fr)

## **Techniciennes d'étude clinique référentes**

Mme Lynda CHALAL

Tél : 01.40.25.87.79

Mail : [lynda.chalal@aphp.fr](mailto:lynda.chalal@aphp.fr)

Mme Malikhone CHANSOMBAT

Tél : 01.40.25.87.79

Mail : [malikhone.chansombat@aphp.fr](mailto:malikhone.chansombat@aphp.fr)

# Desirability of Outcome Ranking (DOOR) and Response Adjusted for Duration of Antibiotic Risk (RADAR)

Scott R. Evans,<sup>1</sup> Daniel Rubin,<sup>2</sup> Dean Follmann,<sup>3</sup> Gene Pennello,<sup>4</sup> W. Charles Huskins,<sup>5</sup> John H. Powers,<sup>6,7</sup> David Schoenfeld,<sup>8</sup> Christy Chuang-Stein,<sup>9</sup> Sara E. Cosgrove,<sup>10</sup> Vance G. Fowler Jr.,<sup>11</sup> Ebbing Lautenbach,<sup>12</sup> and Henry F. Chambers<sup>13</sup>

**Table 3. Overall Clinical Outcome for the SCOUT-CAP<sup>a</sup> Trial (From Most to Least Desirable)**

1. Survival; adequate clinical response; no adverse events
2. Survival; adequate clinical response; mild adverse event(s)
3. Survival; adequate clinical response; moderate adverse event(s)
4. Survival; adequate clinical response; severe adverse event(s)
5. Survival; inadequate clinical response without additional emergency department or clinic visit or hospitalization
6. Survival; inadequate clinical response with additional emergency department or clinic visit but without hospitalization; any grade of adverse event
7. Survival; inadequate clinical response with hospitalization; any grade of adverse event
8. Death