



Recommandations endocardites

Prof. Pierre TATTEVIN

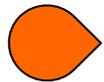
Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale
Hôpital Pontchaillou, CHU Rennes



Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : Tattevin Pierre

Titre : Recommandations endocardites

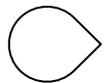


Consultant ou membre d'un conseil scientifique

OUI



NON

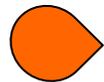


Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents

OUI



NON

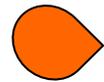


Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations

OUI



NON



Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

OUI



NON

2015: l'année de l'endocardite



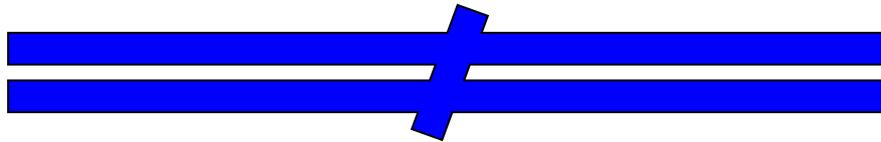
2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis

The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC)

Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM)

ESC GUIDELINES

Habib G et al. Eur Heart J 2015



AHA Scientific Statement

Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association

Endorsed by the Infectious Diseases Society of America

Larry M. Baddour, MD, FAHA, Chair; Walter R. Wilson, MD; Arnold S. Bayer, MD;

Baddour LM et al. Circulation 2015

Ce qui change...

- Traitements empiriques
- Endocardites à staphylocoque
- Endocardites à entérocoque
- Divers

Traitements empiriques

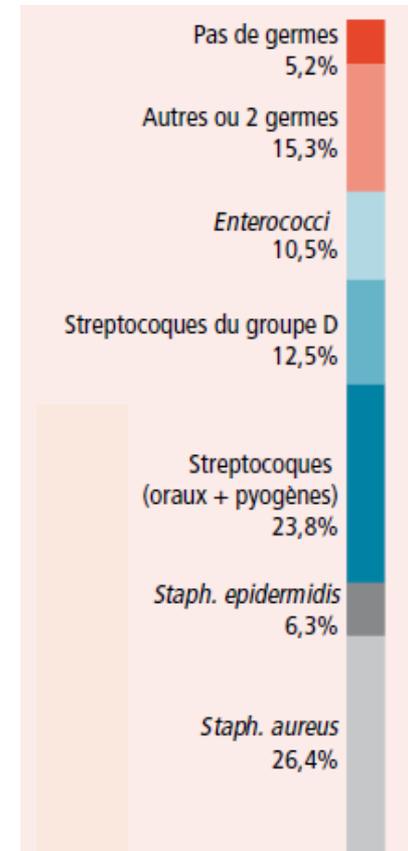
- Contexte

- Cibles:

1. staphylocoques (35%)
2. streptocoques (35%)
3. entérocoques (10%)

- Recos antérieures (US 2005 & Europe 2009)

- EI communautaire => péni A / inhibiteur B-lase + gentamicine
- EI précoce (< 1 an) sur prothèse => vancomycine + gentamicine + rifampicine
- EI tardive sur prothèse (> 1 an) = idem EI communautaire valve native



Traitements empiriques: recos USA 2015

- **Rationnel**

- Trop d'antibiothérapie 'intempestive' pour suspicion d'EI
- Rarement une urgence immédiate
- Complexité croissante

⇒ Pas de schéma empirique standard

⇒ Avis infectieux (on a le temps !)

⇒ Tableau, tenant compte du contexte, de l'évolutivité, etc.

* EI avec indication(s) de traitement rapide sans élément d'orientation

vanco + céfépime

ou

vanco + péni A / inhibiteur B-lase

Traitements empiriques: recos Europe 2015

Antibiotic	Dosage and route	Class ^b	Level ^c	Comments
Community-acquired native valves or late prosthetic valves (≥ 12 months post surgery) endocarditis				
Ampicillin with (Flu)cloxacillin or oxacillin with Gentamicin ^d	12 g/day i.v. in 4–6 doses 12 g/day i.v. in 4–6 doses 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose	IIa	C	Patients with BCNIE should be treated in consultation with an ID specialist.
Vancomycin ^d with Gentamicin ^d	30–60 mg/kg/day i.v. in 2–3 doses 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose			
Early PVE (<12 months post surgery) or nosocomial and non-nosocomial healthcare associated endocarditis				
Vancomycin ^d with Gentamicin ^d with Rifampin	30 mg/kg/day i.v. in 2 doses 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose 900–1200 mg i.v. or orally in 2 or 3 divided doses	IIb	C	Rifampin is only recommended for PVE and it should be started 3–5 days later than vancomycin and gentamicin has been suggested by some experts. In healthcare associated native valve endocarditis, some experts recommend in settings with a prevalence of MRSA infections >5% the combination of cloxacillin plus vancomycin until they have the final <i>S. aureus</i> identification

Are all beta-lactams similarly effective in the treatment of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteraemia?

M. Paul^{1,2}, N. Zemer-Wassercug¹, O. Talker¹, Y. Lishtzinsky¹, B. Lev³, Z. Samra^{3,2}, L. Leibovici^{4,2} and J. Bishara^{1,2}

TABLE 2. Multivariable logistic regression analysis for 30-day mortality: empirical antibiotic treatment^a

Variable ^b	OR, 95% CI <i>n</i> = 541 patients, deaths = 202	p-value
Empirical antibiotic treatment		
Oxacillin/cefazolin	Reference	
Cefuroxime	1.98 (0.98–4.01)	0.058
Ceftriaxone/cefotaxime	2.24 (1.23–4.08)	0.008
Beta-lactam-beta-lactamase	2.68 (1.23–5.85)	0.013

Traitement empirique EI: Qui a raison ?

- **Contre les recos US**
 - **Recommandation pas claire** => application ?
 - Couverture BGN: indispensable ?
- **Contre les recos Europe**
 - **Changement de recos à partir d'inquiétudes 'de faible niveau de preuve'**
 - Toxicité cumulée, dose-dépendante de **2 pénicillines fortes doses**
(+ genta, à la phase aiguë d'une EI) ?
- **Contre les 2: ça se complique !**

Endocardites à staphylocoques

- Les points communs (Europe & US)
 - **Sur valve native:** abandon de tout aminoside (SAMS ou SARM)
 - **Sur valve prothétique:** trithérapie d'emblée, avec rifampicine + gentamicine (+ péni M si SAMS; + vanco ou dapto si SARM)
 - **Finesses**
 - Rifampicine, 300 mg x 3/j (US) ou 900-1200 mg en 2 à 3 prises (Europe)
 - Gentamicine, 3 mg/kg/j en 1 ou 2 (Europe) ou 2 ou 3 injections (US)
 - Daptomycine, \geq 8 mg/kg/j (US), 10 mg/kg/j (Europe)

Staphylocoques: les bizarreries Européennes

- Première ligne de traitement des EI à SAMS ou SARM sur valve native

Antibiotic	Dosage and route	Duration (weeks)	Class ⁱ	Level ^j
Native valves				
Alternative therapy* Cotrimoxazole ^a with Clindamycin	Sulfamethoxazole 4800 mg/day and Trimethoprim 960 mg/day (i.v. in 4–6 doses)	1 i.v. + 5 oral intake	IIb	C
		1	IIb	C
	Paediatric doses:^g Sulfamethoxazole 60 mg/kg/day and Trimethoprim 12 mg/kg/day (i.v. in 2 doses) Clindamycin 40 mg/kg/day (i.v. in 3 doses)			

- Rationnel

- Forte morbi-mortalité des EI à *S. aureus* avec les traitements actuels
- Rôle des toxines ?
- Expérience Marseillaise (n=31)

Casalta JP et al. Intern J Antimicrob Agents 2013

Habib G et al. Eur Heart J 2015

TMP/SMZ (6 semaines, fortes doses) + clindamycine (1 semaine) pour les EI à *S. aureus* ?

● Rationnel

- _ Forte morbi-mortalité des EI à *S. aureus* avec les traitements actuels
- _ Rôle des toxines ?
- _ Expérience Marseillaise (n=31)

Casalta JP et al. Intern J Antimicrob Agents 2013

Habib G et al. Eur Heart J 2015

● Limites

- _ Deux études randomisées montrent que TMP/SMZ est moins efficace que vancomycine dans les bactériémies à *S. aureus*
- _ L'hématotoxicité de 6 semaines de TMP/SMZ à doses 'pneumocystoses'...
- _ La clindamycine aussi fait moins bien que la vancomycine dans les bactériémies
- _ Pas de rôle des toxines dans les EI à *S. aureus*

Markowitz N et al. Annals Intern Med 1992

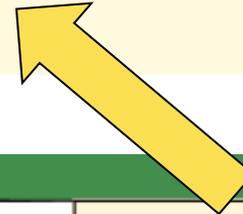
Paul M et al BMJ 2015

Watanakunakorn et al. Am J Med 1976

Bouchiat C et al. Infect Gen Evol 2015

Autre 'bizarrerie' Européenne

Cephalosporins (cefazolin 6 g/day or cefotaxime 6 g/day i.v. in 3 doses) are recommended for penicillin-allergic patients with non-anaphylactic reactions with methicillin-susceptible endocarditis



Penicillin-allergic patients ^h or methicillin-resistant staphylococci						
Vancomycin ^{b **}	30–60 mg/kg/day i.v. in 2–3 doses	4–6	I	B	6,8, 135, 136	<p>Cephalosporins (cefazolin 6 g/day or cefotaxime 6 g/day i.v. in 3 doses) are recommended for penicillin-allergic patients with non-anaphylactic reactions with methicillin-susceptible endocarditis</p> <p>Daptomycin is superior to vancomycin for MSSA and MRSA bacteraemia with vancomycin MIC > 1 mg/L</p> <p>*for <i>Staphylococcus aureus</i></p>
	Paediatric doses:^e 40 mg/kg/day i.v. in 2–3 equally divided doses					
Alternative therapy^{**}: Daptomycin ^{c,d}	10 mg/kg/day i.v. once daily	4–6	IIa	C		
	Paediatric doses:^e 10 mg/kg/day i.v. once daily					
Alternative therapy* Cotrimoxazole ^a with Clindamycin	Sulfamethoxazole 4800 mg/day and Trimethoprim 960 mg/day (i.v. in 4–6 doses)	1 i.v. + 5 oral intake	IIb	C		
	1800mg/day IV in 3 doses	1	IIb	C		

Coquille ?

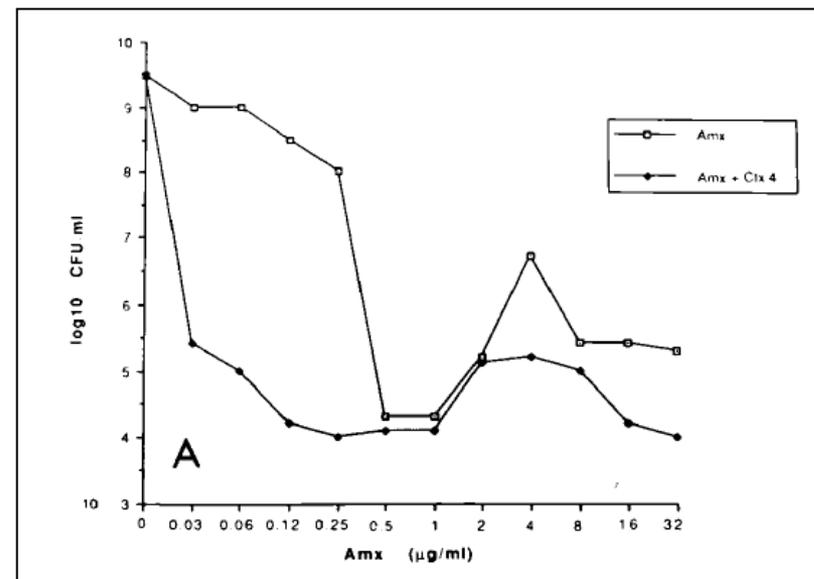
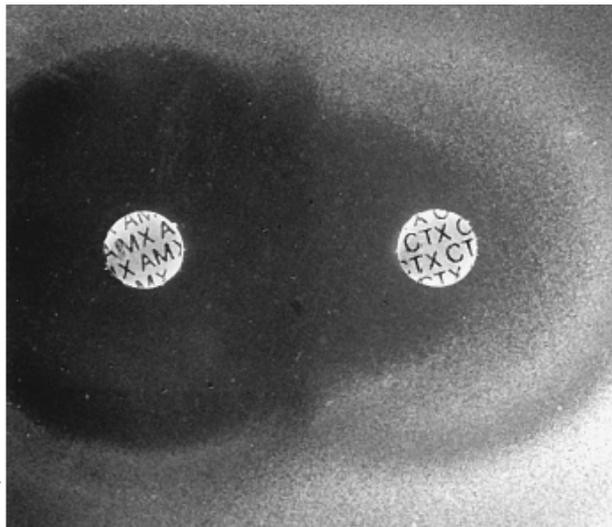
Endocardites à entérocoques

- Les points communs (Europe & US)
 - Ampi ou amox + ceftriaxone en première ligne
 - Même plan que ampi ou amox + genta

Synergistic Effect of Amoxicillin and Cefotaxime against *Enterococcus faecalis*

JEAN-LUC MAINARDI,^{1*} LAURENT GUTMANN,² JACQUES F. ACAR,^{1,2} AND FRED W. GOLDSTEIN¹

The Minimal Inhibitory Concentration (MIC) of amoxicillin that inhibited 50% of isolates decreased from 0.5 to 0.06 mg/L in the presence of only 4 mg/L of cefotaxime. Alternatively, the MIC of cefotaxime that inhibited 50% of isolates decreased from 256 to 1 mg/L in the presence of only 0.06 mg/L of amoxicillin. By using a penicillin-binding protein (PBP) competition assay, the authors suggested that the partial saturation of PBPs 4 and 5 by amoxicillin combined with the total saturation of PBPs 2 and 3 by cefotaxime could be responsible for the observed synergy between these two compounds [22].



Endocardites à entérocoques

- Les divergences:

la vieille Europe est + moderne pour les aminosides !

- 2 semaines suffisent
- 1 administration/j

NB. Doses 'standard' = 3 mg/kg/j gentamicine pour tous si EI

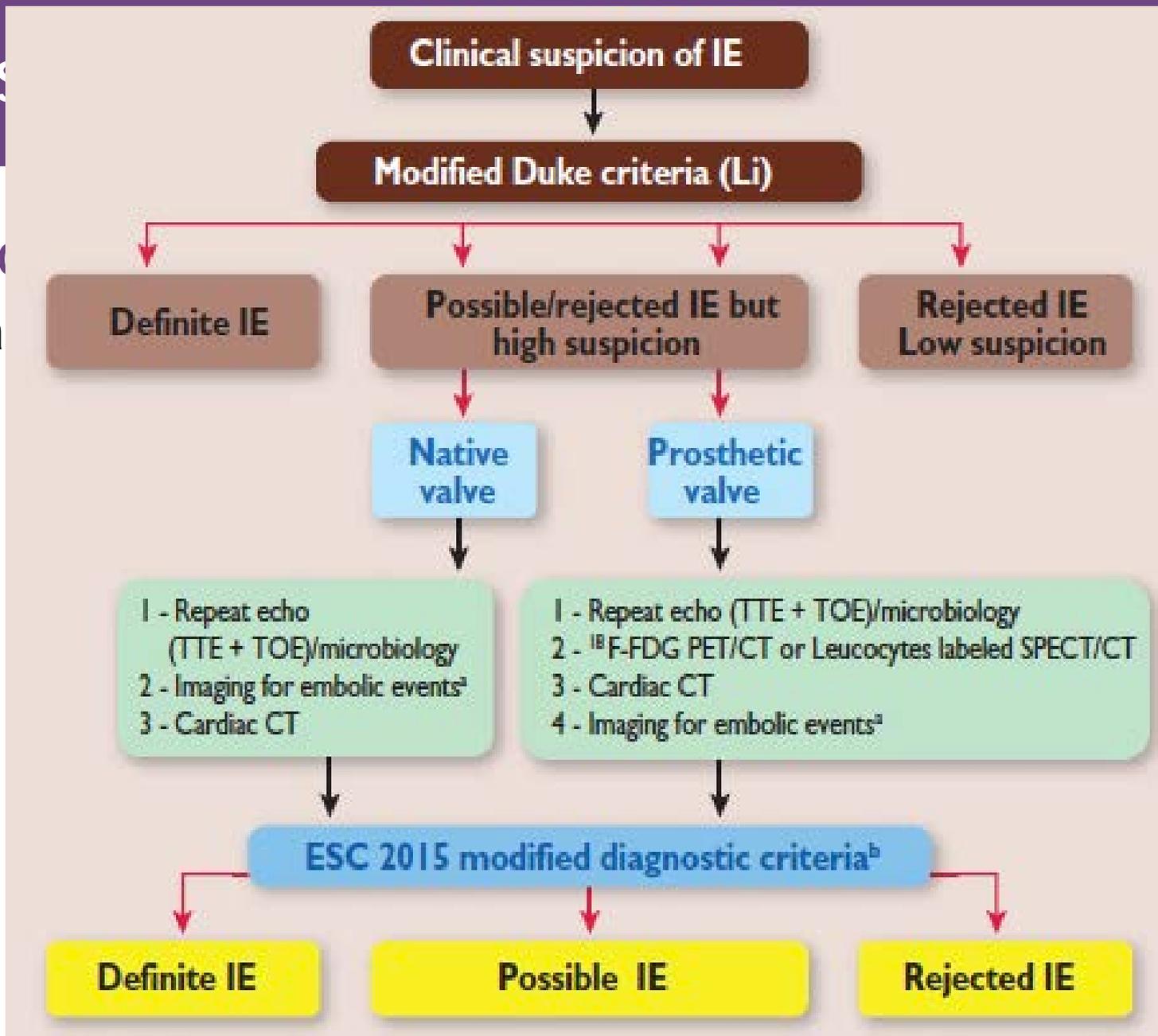
Divers

- Endocarditis team (US & Europe)
 - Multidisciplinarité clairement affirmée
 - A formaliser !

Role of the 'Endocarditis Team'

1. The 'Endocarditis Team' should have meetings on a regular basis in order to discuss cases, take surgical decisions, and define the type of follow-up.
2. The 'Endocarditis Team' chooses the type, duration, and mode of follow up of antibiotic therapy, according to a standardized protocol, following the current guidelines.
3. The 'Endocarditis Team' should participate in national or international registries, publicly report the mortality and morbidity of their centre, and be involved in a quality improvement programme, as well as in a patient education programme.
4. The follow-up should be organized on an outpatient visit basis at a frequency depending on the patient's clinical status (ideally at 1, 3, 6, and 12 months after hospital discharge, since the majority of events occur during this period⁵⁷).

- Propo
- Pa



Conclusions

- **Recommandations continentales attendues**
- **Des progrès !**
 - ‘**endocarditis team**’
 - choix modernes
 - stop aminosides EI valve native staphylocoques
 - aminosides 1 à 2 /j
- **Des soucis...**
 - Traitements empiriques
 - Traitements des EI à *S. aureus*
- **Divergences non expliquées par le facteur ‘temps’**
- **Position Française ??**

