

**JNI** 20<sup>es</sup> Journées  
Nationales  
d'Infectiologie

Lyon  
et la région Auvergne-Rhône-Alpes  
du mercredi 5 juin 2019  
au vendredi 7 juin 2019



# Endocardite infectieuse en 2019

## Antibiothérapie hors recommandations

Bruno Hoen



20<sup>es</sup> JNI, Lyon du 5 au 7 juin 2019



UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE



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

**Intervenant :** Hoen Bruno

**Titre :** Antibiothérapie de l'EI hors recommandations

L'orateur souhaite pas répondre

- |                                     |   |   |   |
|-------------------------------------|---|---|---|
| <input type="checkbox"/>            | Consultant ou membre d'un conseil scientifique  | <input type="checkbox"/> OUI            | <input checked="" type="checkbox"/> NON |
| <input type="checkbox"/>            | Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents   | <input type="checkbox"/> OUI            | <input checked="" type="checkbox"/> NON |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations | <input checked="" type="checkbox"/> OUI | <input type="checkbox"/> NON            |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique   | <input checked="" type="checkbox"/> OUI | <input type="checkbox"/> NON            |

- Ce qui est dans les recommandations mais
  - qu'on ne fait pas
  - qu'on ne devrait peut-être pas/plus faire
- Ce qui n'est pas dans les recommandations parce que données non encore disponibles en 2015
- Les études en cours dont on attend les résultats

# AHA guidelines 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; Vance G. Fowler, Jr, MD, MHS; Imad M. Tleyjeh, MD, MSc; Michael J. Rybak, PharmD, MPH; Bruno Barsic, MD, PhD; Peter B. Lockhart, DDS; Michael H. Gewitz, MD, FAHA; Matthew E. Levison, MD; Ann F. Bolger, MD, FAHA; James M. Steckelberg, MD; Robert S. Baltimore, MD; Anne M. Fink, PhD, RN; Patrick O'Gara, MD, FAHA; Kathryn A. Taubert, PhD, FAHA; on behalf of the American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council

Circulation 2015

# ESC guidelines 2015

## **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)**

**Authors/Task Force Members: Gilbert Habib\* (Chairperson) (France), Patrizio Lancellotti\* (co-Chairperson) (Belgium), Manuel J. Antunes (Portugal), Maria Grazia Bongiorni (Italy), Jean-Paul Casalta (France), Francesco Del Zotti (Italy), Raluca Dulgheru (Belgium), Gebrine El Khoury (Belgium), Paola Anna Erba<sup>a</sup> (Italy), Bernard Iung (France), Jose M. Miro<sup>b</sup> (Spain), Barbara J. Mulder (The Netherlands), Edyta Plonska-Gosciniak (Poland), Susanna Price (UK), Jolien Roos-Hesselink (The Netherlands), Ulrika Snygg-Martin (Sweden), Franck Thuny (France), Pilar Tornos Mas (Spain), Isidre Vilacosta (Spain), and Jose Luis Zamorano (Spain)**

Eur Heart J 2015

- Niveaux de preuve
  - Données cliniques de haut niveau de preuve (ECR)
  - Données cliniques de niveau de preuve modéré (études observationnelles bien conduites)
  - Données expérimentales convaincantes
- Les produits/schémas non encore recommandés
  - Dalbavancine
  - Daptomycine (+ BLAS)
  - (Traitements non antibiotiques)
- Les résultats d'une enquête réalisée en mars-avril 2019 auprès d'experts européens de l'EI

**ESCMID/ESGBIES**

**Survey on antibiotic treatment of  
infective endocarditis**

## Q2: What is your country of practice?

COUNTRIES	N
FR - France	37
IT - Italy	16
DE - Germany	13
ES - Spain	11
NL - Netherlands	5
GB – United Kingdom	3
Others ( $\leq 2$ responders/country)*	35

\*: Albania, Australia, Belgium, Bulgaria, Brazil, Belarus, Canada, Denmark, Georgia, Greece, Croatia, Israel, Lebanon, Malta, Panama, Poland, Romania, Sweden, Singapore, Turks and Calcos Islands, Tunisia, Turkey, Ukraine, United States

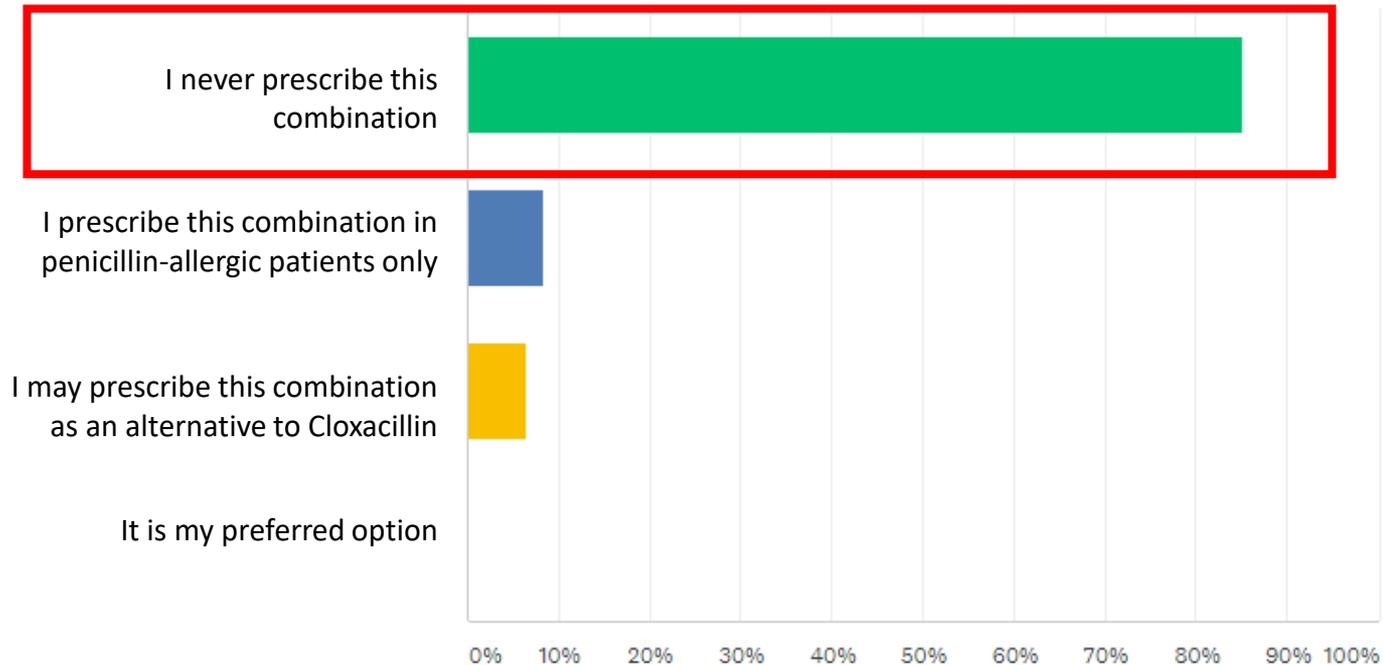
- Ce qui est dans les recommandations mais
  - qu'on ne fait pas
  - qu'on ne devrait peut-être pas/plus faire
- Ce qui n'est pas dans les recommandations parce que données non encore disponibles en 2015
- Les études en cours dont on attend les résultats

# Treatment of *S aureus* NVIE – ESC guidelines 2015

Antibiotic	Dosage and route	Duration (weeks)	Class <sup>i</sup>	Level <sup>j</sup>	Ref. <sup>k</sup>	Comments
<b>Native valves</b>						
<b>Methicillin-susceptible staphylococci</b>						
(Flu)cloxacillin or oxacillin	12 g/day i.v. in 4–6 doses  <b>Paediatric doses:</b> <sup>§</sup> 200–300 mg/kg/day i.v. in 4–6 equally divided doses	4–6	I	B	6,8, 128, 135, 136, 158	Gentamicin addition is not recommended because clinical benefit has not been demonstrated and there is increased renal toxicity
<b>Alternative therapy*</b> Cotrimoxazole <sup>§</sup>  with  Clindamycin	Sulfamethoxazole 4800 mg/day and Trimethoprim 960 mg/day (i.v. in 4–6 doses)  1800mg/day i.v. in 3 doses  <b>Paediatric doses:</b> <sup>§</sup> 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)	1 i.v. + 5 oral intake  1	IIb  IIb	C  C		*for <i>Staphylococcus aureus</i>

Qui prescrit ce schéma ?

Q11: What best reflects your current practice regarding the Cotrimoxazole + Clindamycin combination given intravenously as a first-line treatment for native valve MSSA IE ?



# TMP/SMX is **NOT** non inferior to vancomycin for severe infections due to MRSA (1)

- Patients and isolates
  - Adults with severe infections caused by MRSA susceptible to TMP/SMX and vancomycin
  - Patients with LS-IE, meningitis, chronic HD, and prolonged neutropenia were excluded
- Intervention
  - TMP/SMX 320/1600 mg bid versus vancomycin 1 g bid
  - Treatment for > 7 days and then by indication
- Primary endpoints
  - Efficacy: treatment failure at D7, consisting of death, persistence of hemodynamic instability or fever, stable or worsening SOFA score, and persistence of bacteremia
  - Safety: all-cause mortality at day 30
  - Noninferiority was defined by a difference of less than 15% for treatment failure

# TMP/SMX is **NOT** non inferior to vancomycin for severe infections due to MRSA (2)

- Results: 252 patients were enrolled, of whom 91 (36%) had bacteremia
  - TF @ D7
    - TMP/SMX 51/135, 38% RR 1.38 (95% CI 0.96 ; 1.99)
    - Vancomycin 32/117, 27%
  - TMP/SMX did not meet the non-inferiority criterion:  $\Delta$  10.4% (95% CI -1.2% ; 21.5%)
  - For patients with bacteremia, RR 1.40 (95% CI 0.91 ; 2.16)
  - In a multivariable logistic regression analysis, the use of TMP/SMX was significantly associated with TF: aOR 2.00 (95% CI 1.09 ; 3.65)
  - 30-day mortality rate was 32/252 (13%), with no significant difference between arms
  - Among patients with bacteremia, 14/41 (34%) treated with TMP/SMX and 9/50 (18%) with vancomycin died (RR 1.90, 95% CI 0.92 ; 3.93)
- Conclusion
  - High-dose TMP/SMX is inferior to vancomycin for the Rx of severe MRSA infections
  - The difference was particularly marked for patients with bacteremia

# Treatment of *S aureus* NVIE – ESC guidelines 2015

Antibiotic	Dosage and route	Duration (weeks)	Class <sup>i</sup>	Level <sup>j</sup>	Ref. <sup>k</sup>	Comments
<b>Native valves</b>						
<b>Methicillin-susceptible staphylococci</b>						
(Flu)cloxacillin or oxacillin	12 g/day i.v. in 4–6 doses	4–6	I	B	68, 128, 135, 136, 158	Gentamicin addition is not recommended because clinical benefit has not been demonstrated and there is increased renal toxicity
	<b>Paediatric doses:</b> <sup>§</sup> 200–300 mg/kg/day i.v. in 4–6 equally divided doses					
<b>Alternative therapy*</b> Cotrimoxazole <sup>§</sup>	Sulfamethoxazole 4800 mg/day and Trimethoprim 960 mg/day (i.v. in 4–6 doses)	1 i.v. + 5 oral intake	IIb	C		*for <i>Staphylococcus aureus</i>
with						
Clindamycin	1800mg/day i.v. in 3 doses	1	IIb	C		
	<b>Paediatric doses:</b> <sup>§</sup> 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)					

Qui prescrit de la gentamicine en initiation de traitement dans une EI à SA sur VN ?

Q15: Would you prescribe Gentamicin (in combination with at least one other antistaphylococcal drug) in the following situations where the staphylococcal strain is known to be susceptible to Gentamicin, and provided that there is no contraindications to prescribe Gentamicin ?

	NEVER	SOMETIMES	ALWAYS	TOTAL
Native valve MSSA IE	65,38% 68	30,77% 32	3,85% 4	104
Native valve MRSA IE	56,31% 58	35,92% 37	7,77% 8	103
Prosthetic valve MSSA IE	14,15% 15	39,62% 42	46,23% 49	106
Prosthetic valve MRSA IE	10,48% 11	38,10% 40	51,43% 54	105
Pacemaker-associated MSSA IE	27,36% 29	54,72% 58	17,92% 19	106
Pacemaker-associated MRSA IE	23,81% 25	55,24% 58	20,95% 22	105

• Answered: 109 Skipped: 11

# Treatment of *S aureus* PVIE – AHA guidelines 2015

Regimen	Dose* and Route	Duration, wk	Strength of Recommendation	Comments
<b>Oxacillin-susceptible strains</b>				
➔ Nafcillin or oxacillin	12 g/24 h IV in 6 equally divided doses	≥6	<i>Class I; Level of Evidence B</i>	Vancomycin should be used in patients with immediate-type hypersensitivity reactions to $\beta$ -lactam antibiotics (see Table 5 for dosing guidelines); cefazolin may be substituted for nafcillin or oxacillin in patients with non-immediate-type hypersensitivity reactions to penicillins.
➔ Plus Rifampin	900 mg per 24 h IV or orally in 3 equally divided doses	≥6		
➔ Plus Gentamicin†	3 mg/kg per 24 h IV or IM in 2 or 3 equally divided doses	2		
<b>Oxacillin-resistant strains</b>				
➔ Vancomycin	30 mg/kg 24 h in 2 equally divided doses	≥6	<i>Class I; Level of Evidence B</i>	Adjust vancomycin to a trough concentration of 10–20 $\mu$ g/mL. (see text for gentamicin alternatives)
➔ Plus Rifampin	900 mg/24 h IV/PO in 3 equally divided doses	≥6		
➔ Plus Gentamicin	3 mg/kg per 24 h IV/IM in 2 or 3 equally divided doses	2		

Qui prescrit une trithérapie contenant gentamicine et rifampicine pour le traitement d'une EI à SA sur PV ?

Q15: Would you prescribe Gentamicin (in combination with at least one other antistaphylococcal drug) in the following situations where the staphylococcal strain is known to be susceptible to Gentamicin, and provided that there is no contraindications to prescribe Gentamicin ?

	NEVER	SOMETIMES	ALWAYS	TOTAL
Native valve MSSA IE	65,38% 68	30,77% 32	3,85% 4	104
Native valve MRSA IE	56,31% 58	35,92% 37	7,77% 8	103
Prosthetic valve MSSA IE	14,15% 15	39,62% 42	46,23% 49	106
Prosthetic valve MRSA IE	10,48% 11	38,10% 40	51,43% 54	105
Pacemaker-associated MSSA IE	27,36% 29	54,72% 58	17,92% 19	106
Pacemaker-associated MRSA IE	23,81% 25	55,24% 58	20,95% 22	105

• Answered: 109 Skipped: 11

# Préparez-vous à voter

Internet

1

2

*Cette présentation k4vote a été chargée sans le add-in k4vote.  
Vous voulez télécharger le add-in gratuit? Rendez-vous sur  
<https://k4dashboard.sendsteps.com/info>.*

SMS

1

2

Les votes sont anonymes



Pour le traitement d'une EI sur PV à *S. aureus*, je prescris gentamicine en association avec rifampicine et une BLAS ou un glycopeptide parce que :

- A. C'est recommandé
- B. C'est plus efficace (négativation des hémocultures) qu'une bithérapie avec rifampicine sans aminosides
- C. C'est plus efficace (survie) qu'une bithérapie avec rifampicine sans aminosides
- D. Ça limite le risque de sélection de variants résistants à la Rifampicine en association avec une BLAS
- E. Ça limite le risque de sélection de variants résistants à la Rifampicine en association avec un glycopeptide

*La question s'ouvrira lorsque vous démarrerez votre session et votre présentation.*

# Votes: 0

 Fermé

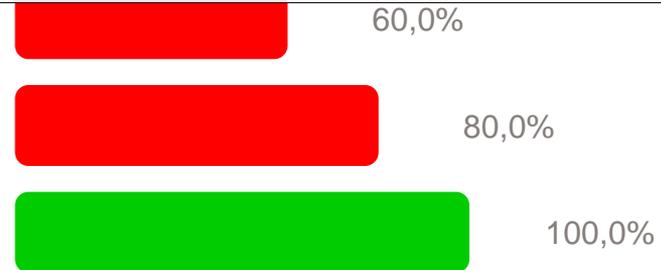
*Cette présentation k4vote a été chargée sans le add-in k4vote.  
Vous voulez télécharger le add-in gratuit? Rendez-vous sur  
<https://k4dashboard.sendsteps.com/info>.*

Pour le traitement d'une EI sur PV à *S. aureus*, je prescris gentamicine en association avec rifampicine et une BLAS ou un glycopeptide parce que :

- A. C'est recommandé
- B. C'est plus efficace (négativation des...)
- C. C'est plus efficace (survie) qu'une bithérapie...
- D. Ça limite le risque de sélection de variants...
- E. Ça limite le risque de sélection de variants...

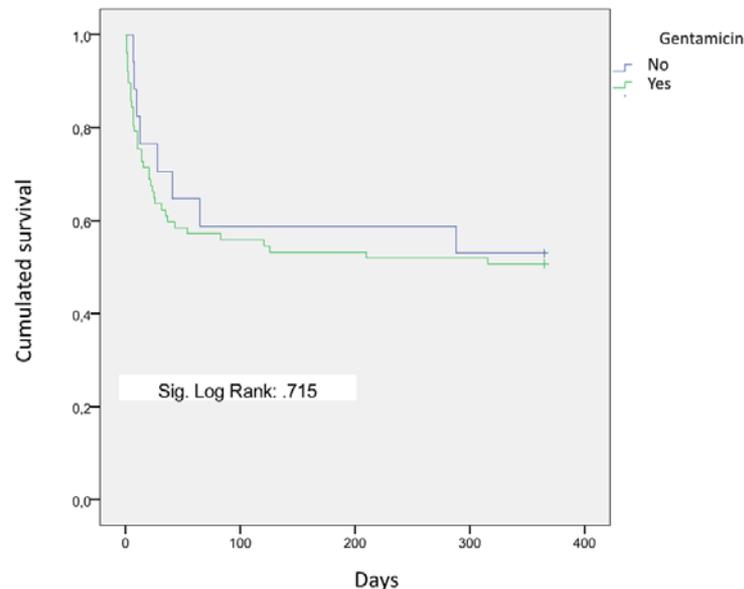
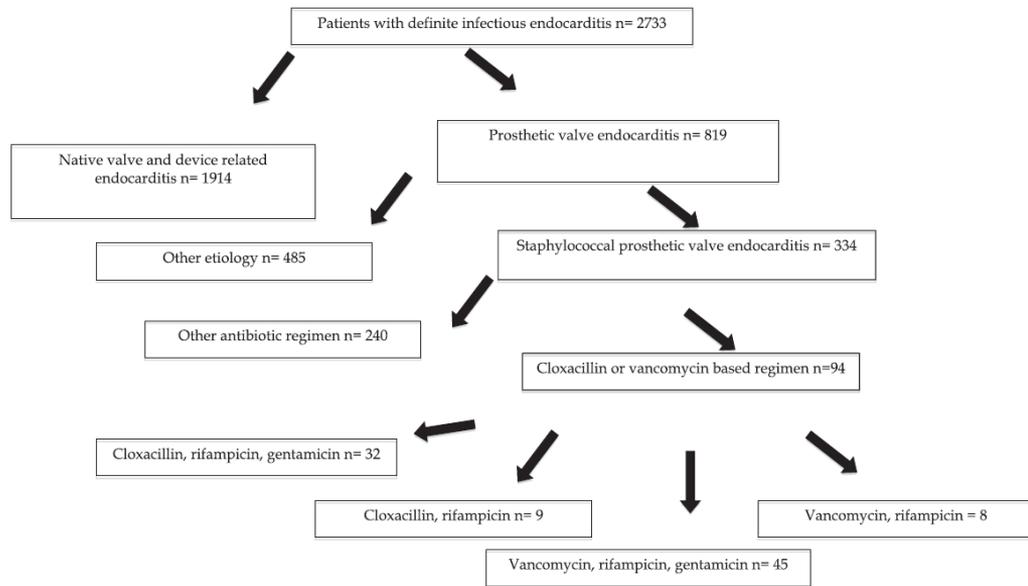
*Nous initialiserons ces exemples de résultats au 0 une fois la session et la présentation démarrées.*

*En attendant, vous pouvez modifier à votre guise l'apparence des résultats (ex. les couleurs).*



● Fermé

# Gentamicin may have no effect on mortality of staphylococcal prosthetic valve endocarditis



# Treatment of *S aureus* PVIE – ESC guidelines 2015

Antibiotic	Dosage and route	Duration (weeks)	Class <sup>i</sup>	Level <sup>l</sup>	Ref. <sup>k</sup>	Comments
<b>Prosthetic valves</b>						
<b>Methicillin-susceptible staphylococci</b>						
(Flu)cloxacillin or oxacillin with Rifampin <sup>e</sup> and Gentamicin <sup>f</sup>	12 g/day i.v. in 4–6 doses	≥ 6	I	B	6,8, 135, 136	Starting rifampin 3–5 days later than vancomycin and gentamicin has been suggested by some experts.  Gentamicin can be given in a single daily dose in order to reduce renal toxicity
	900–1200 mg i.v. or orally in 2 or 3 divided doses	≥ 6	I	B		
	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 or 2 doses	2	I	B		
	<b>Paediatric doses:</b> <sup>e</sup> Oxacillin and (flu)cloxacillin as above Rifampin 20 mg/kg/day i.v. or orally in 3 equally divided doses					
<b>Penicillin-allergic patients<sup>n</sup> and methicillin-resistant staphylococci</b>						
Vancomycin <sup>b</sup> with Rifampin <sup>e</sup> and Gentamicin <sup>f</sup>	30–60 mg/kg/day i.v. in 2–3 doses	≥ 6	I	B	6,8, 135, 136	<b>Cephalosporins</b> (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.  Starting rifampin 3–5 days later than vancomycin and gentamicin has been suggested by some experts.  Gentamicin can be given in a single daily dose in order to reduce renal toxicity
	900–1200 mg i.v. or orally in 2 or 3 divided doses	≥ 6	I	B		
	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 or 2 doses	2	I	B		
	<b>Paediatric dosing:</b> <sup>e</sup> As above					



Qui prescrit une introduction différée de la rifampicine dans le cadre d'une trithérapie avec gentamicine pour une EI à SA sur PV ?

Pour le traitement d'une EI sur PV à SAMR, en association avec Vancomycine et Gentamicine, je prescris la Rifampicine :

- A. En même temps que Vancomycine et Gentamicine
- B. 72 h après le début de Vancomycine et Gentamicine
- C. Une fois que les hémocultures sont négatives
- D. Autrement
- E. Jamais

*La question s'ouvrira lorsque vous démarrerez votre session et votre présentation.*

# Votes: 0

 Fermé

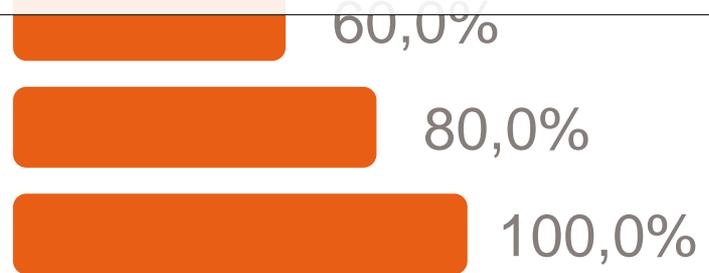
*Cette présentation k4vote a été chargée sans le add-in k4vote.  
Vous voulez télécharger le add-in gratuit? Rendez-vous sur  
<https://k4dashboard.sendsteps.com/info>.*

# Pour le traitement d'une EI sur PV à SAMR, en association avec Vancomycine et Gentamicine, je prescris la Rifampicine :

- A. En même temps que Vancomycine et Gentamicine
- B. 72 h après le début de Vancomycine et Gentamicine
- C. Une fois que les hémocultures sont négatives
- D. Autrement
- E. Jamais

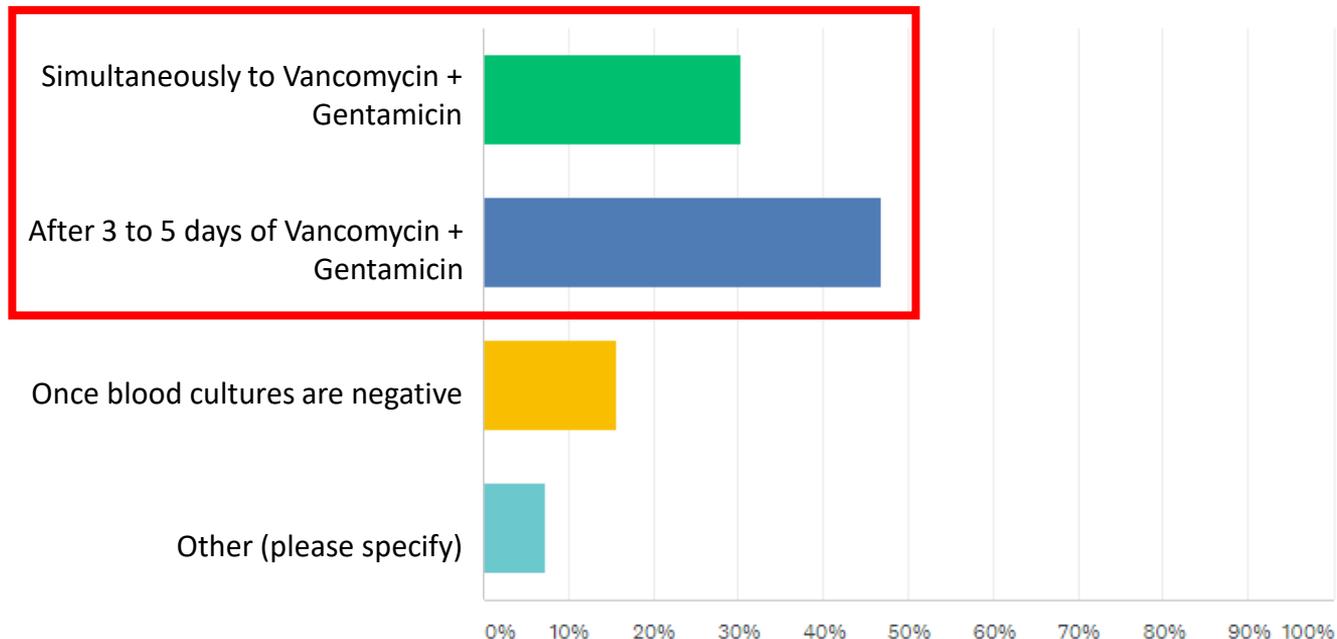
*Nous initialiserons ces exemples de résultats au 0 une fois la session et la présentation démarrées.*

*En attendant, vous pouvez modifier à votre guise l'apparence des résultats (ex. les couleurs).*



Fermé

Q9: When prescribing Rifampicin as part of a first-line combination with Vancomycin and Gentamicin for MRSA PV IE, which of the following options best reflects your practice ? (single choice)



# Early vs deferred introduction of Rifampicin in MRSA PV IE

- Advantages of early introduction
  - biofilm formation and matrix elaboration starts rapidly after staphylococcal attachment to foreign material surfaces
  - rifampicin has good activity on susceptible biofilm staphylococci
- Advantages of deferred introduction
  - the use of rifampicin is endangered by the emergence of rifampicin resistance, a risk that is higher when
    - Rifampicin is used as a single agent
    - Inoculum size is high
  - skin microbiome is rapidly modified by rifampicin therapy, and it is conceivable that patients treated with rifampin will select rifampin-resistant staphylococci

# Rifampin for Treatment of NV SA IE

- Etude C/T rétrospective (EI à SA sur VN – SAMS/R – CG/D)
  - 42 cas d'EI ayant reçu au moins une dose de RIF (méd 20 j)
  - 42 témoins apparié sur la date du diagnostic (2004-2005)

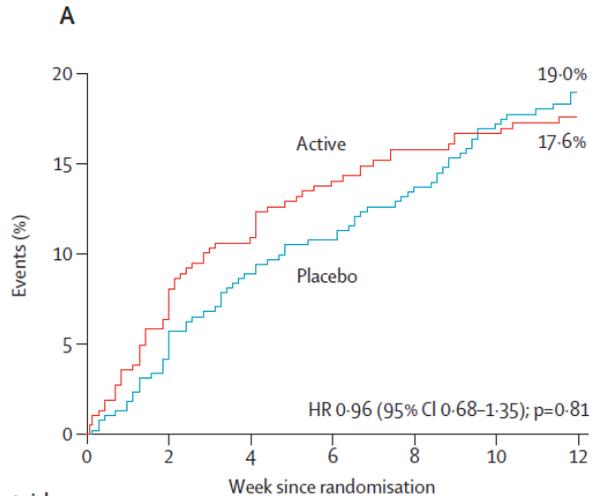
	cas	témoins	p
Sélection d'isolats RIF-R	9 (21%)	0	<0,001
Temps médian à RIF-R (n=9, jours, moy (range))	16 (11-26)	--	--
ALT > 5 x baseline	9 (21%)	1 (2%)	0,01
Interactions médicamenteuses	22 (52%)	0	<0,001

## ■ Résultats complémentaires

- Les résistances sont survenues lorsque la RIF a été introduite chez des patients encore bactériémiques
- Mortalité plus élevée chez les cas (mais gravité possiblement plus élevée également : plus de localisations SNC, plus d'AG)

# Adjunctive rifampicin for *S. aureus* bacteraemia (ARREST): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial

- Multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial
- 758 adults with *S aureus* bacteraemia who had received  $\leq 96$  h of active antibiotic Rx were randomly assigned to receive 2 weeks of rifampicin or placebo, together with standard antibiotic therapy
- Primary outcome was time to bacteriologically confirmed treatment failure or disease recurrence, or death (all-cause), up to 12 weeks



Number at risk  
(events)

Placebo	388 (16)	364 (18)	345 (7)	335 (10)	323 (13)	305 (7)	245
Active	370 (23)	331 (15)	314 (11)	302 (7)	289 (3)	280 (3)	222

- Ce qui est dans les recommandations mais
  - qu'on ne fait pas
  - qu'on ne devrait peut-être pas/plus faire
- Ce qui n'est pas dans les recommandations parce que données non encore disponibles en 2015
- Les études en cours dont on attend les résultats

# Antibiothérapie par voie orale dans l'endocardite infectieuse

Comment les résultats de POET  
vont changer nos pratiques ?

Qui est bien au clair avec l'étude POET,  
son design, ses résultats et son exportabilité ?

ORIGINAL ARTICLE

# Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis

Kasper Iversen, M.D., D.M.Sc., Nikolaj Ihlemann, M.D., Ph.D.,  
Sabine U. Gill, M.D., Ph.D., Trine Madsen, M.D., Ph.D., Hanne Elming, M.D., Ph.D.,  
Kaare T. Jensen, M.D., Ph.D., Niels E. Bruun, M.D., D.M.Sc.,  
Dan E. Høfsten, M.D., Ph.D., Kurt Fursted, M.D., D.M.Sc.,  
Jens J. Christensen, M.D., D.M.Sc., Martin Schultz, M.D., Christine F. Klein, M.D.,  
Emil L. Fosbøll, M.D., Ph.D., Flemming Rosenvinge, M.D.,  
Henrik C. Schønheyder, M.D., D.M.Sc., Lars Køber, M.D., D.M.Sc.,  
Christian Torp-Pedersen, M.D., D.M.Sc., Jannik Helweg-Larsen, M.D., D.M.Sc.,  
Niels Tønder, M.D., D.M.Sc., Claus Moser, M.D., Ph.D.,  
and Henning Bundgaard, M.D., D.M.Sc.

This article was published on August 28,  
2018, at NEJM.org.

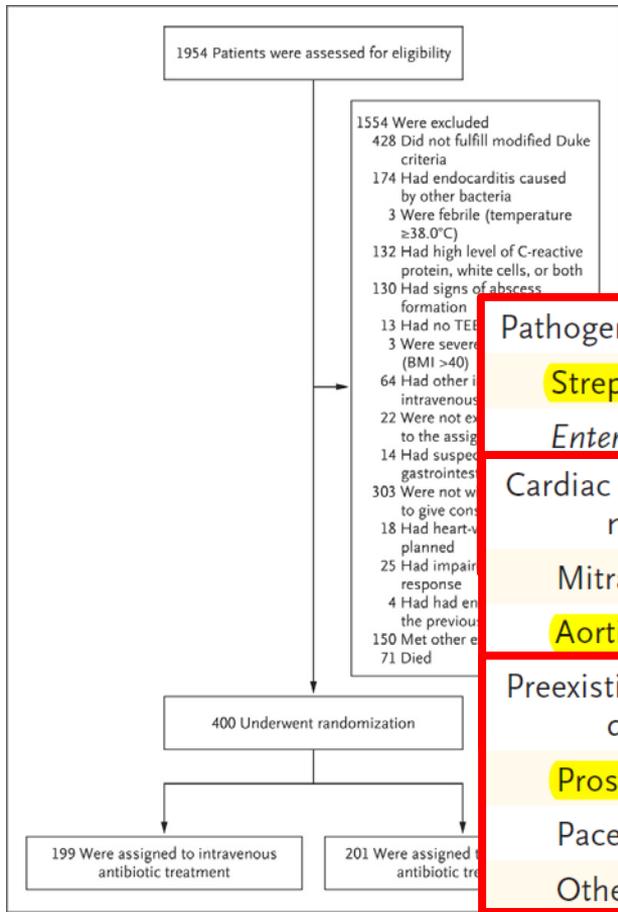
DOI: 10.1056/NEJMoa1808312

# Methods (1)

- Nationwide investigator-initiated, multicenter, randomized, unblinded, noninferiority trial performed in Denmark
- Eligibility criteria
  - Adults in stable condition who were receiving IV Ab Rx for left-sided NV or PV IE
  - fulfilled the modified Duke criteria
  - blood cultures positive for streptococci, *E. faecalis*, *S. aureus*, or CNS
  - satisfactory clinical responses to initial treatment, including antibiotic treatment administered intravenously for at least 10 days and, among patients who had undergone valve surgery, for at least 7 days after the surgery
  - TEE performed before randomization had to show no signs of abscess or valve abnormalities that would require surgery
- Follow-up
  - Patients assigned to receive IV Rx remained in the hospital until the end of Ab Rx
  - If feasible, patients assigned to receive oral Rx were treated in the outpatient clinics and were seen two to three times per week

## Methods (2) – Oral regimens recommended

- Penicillin and methicillin-susceptible *S aureus* and CNS
  - Amoxicillin 1 g x 4 and fusidic acid 0.75 g x 2 or rifampicin 0.6 g x 2
  - Linezolid 0.6 g x 2 and fusidic acid 0.75 g x 2 or rifampicin 0.6 g x 2
- MS SA and MS CNS
  - Dicloxacillin 1 g x 4 and fusidic acid 0.75 g x 2 or rifampicin 0.6 g x 2
  - Linezolid 0.6 g x 2 and fucidic acid 0.75g x 2 or rifampicin 0.6 g x 2
- Methicillin resistant coagulase-negative staphylococci
  - Linezolid 0.6 g x 2 and fusidic acid 0.75 g x 2
  - Linezolid 0.6 g x 2 and rifampicin 0.6 g x2
- *Enterococcus faecalis*
  - Amoxicillin 1 g x 4 and rifampicin 0.6 g x 2 or moxifloxacin 0.4 g x 1
  - Linezolid 0.6 g x 2 and rifampicin 0.6 g x 2 or moxifloxacin 0.4 g x 1
- Streptococci with a MIC for penicillin of <1 mg/L
  - Amoxicillin 1 g x 4 and rifampicin 0.6 g x 2
  - Linezolid 0.6 g x 2 and rifampicin 0.6 g x 2 or moxifloxacin 0.4 g x1
- Streptococci with a minimal inhibitory concentration for penicillin of  $\geq 1$  mg/L:
  - Linezolid 0,6 g x 2 and rifampicin 0.6 g x 2
  - Moxifloxacin 0.4 g x 1 and rifampicin 0.6 g x 2 or clindamycin 0.6 g x3



CS

**Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.<sup>a</sup>**

Characteristic	Intravenous Treatment (N = 199)	Oral Treatment (N = 201)
Mean age — yr	67.3 $\pm$ 12.0	67.6 $\pm$ 12.6
Female sex — no. (%)	50 (25.1)	42 (20.9)
Body temperature — $^{\circ}\text{C}$	36.9 $\pm$ 0.45	37.0 $\pm$ 0.44
Coexisting condition or risk factor — no. (%)		
Diabetes	36 (18.1)	31 (15.4)
Renal failure	25 (12.6)	21 (10.4)
Dialysis	13 (6.5)	15 (7.5)
COPD	17 (8.5)	9 (4.5)

Pathogen — no. (%) <sup>†</sup>		
Streptococcus	104 (52.3)	92 (45.8)
<i>Enterococcus faecalis</i>	46 (23.1)	51 (25.4)
Cardiac involvement at randomization — no. (%) <sup>§</sup>		
Mitral-valve endocarditis	65 (32.7)	72 (35.8)
Aortic-valve endocarditis	109 (54.8)	109 (54.2)
Preexisting prosthesis, implant, or cardiac disease — no. (%)		
Prosthetic heart valve	53 (26.6)	54 (26.9)
Pacemaker	15 (7.5)	20 (10.0)
Other known valve disease	82 (41.2)	90 (44.8)

## Patients' disposition

	Intravenous	Oral
Median time from diagnosis to Rando, days	17	17
Median time of Rx after Rando, days	19	17
Median length of hospital stay after Rando, days	19	3
% patients treated as outpatients	-	80
% switched to a different Rx, w/o cross-over	22	12*
% cross-over	0	2**

\* :  $p < 0.01$

\*\* : n=4, new incident bacteremia with a different pathogen, nausea, patient's choice (n=2)

## Results: primary outcome (1)

- The primary composite outcome occurred in 42 patients (10.5%)
  - 24 patients (12.1%) in the intravenously treated group
  - 18 patients (9.0%) in the orally treated group (OR 0.72; 95% CI 0.37 to 1.36)
- Between-group  $\Delta$  3.1 percentage points (95% CI,  $-3.4$  to  $9.6$ ;  $P = 0.40$ ) in favor of oral treatment, meeting the criterion for noninferiority

**Table 2.** Distribution of the Four Components of the Primary Composite Outcome.\*

Component	Intravenous Treatment (N = 199)	Oral Treatment (N = 201)	Difference	Hazard Ratio (95% CI)
	number (percent)		percentage points (95% CI)	
All-cause mortality	13 (6.5)	7 (3.5)	3.0 ( $-1.4$ to $7.7$ )	0.53 (0.21 to 1.32)
Unplanned cardiac surgery	6 (3.0)	6 (3.0)	0 ( $-3.3$ to $3.4$ )	0.99 (0.32 to 3.07)
Embolic event	3 (1.5)	3 (1.5)	0 ( $-2.4$ to $2.4$ )	0.97 (0.20 to 4.82)
Relapse of the positive blood culture†	5 (2.5)	5 (2.5)	0 ( $-3.1$ to $3.1$ )	0.97 (0.28 to 3.33)

# Summary

- In patients with LS IE caused by streptococci, *E. faecalis*, *S. aureus*, or CNS, who were in clinically stable condition and who had had an adequate response to initial treatment, a shift from initial IV to oral antibiotic Rx was noninferior to continued IV antibiotic treatment.
- The patients in the orally treated group were shifted from IV to oral treatment on about day 17 (midpoint of the treatment period)
- Thus, during half the treatment period, the patients in the orally treated group were eligible for partial or complete outpatient treatment
- PK is not an issue when offering oral antibiotic Rx if the context of these randomization criteria when two antibiotics with good oral bioavailability are prescribed

# Généralisabilité des résultats de POET

- Limites de POET
  - EI du cœur gauche, peu d'UDIV
  - 4 groupes de micro-organismes, représentant 75% des causes d'EI
  - Seulement 22% d'EI à *S. aureus*, pas de MRSA
  - Biais de sélection non exclu (non inclusion des patients les plus fragiles)
- Perspectives pour notre pratique ?
  - Au moins 2 semaines de traitement IV
  - Bonne réponse clinique et biologique
  - Echo cœur "rassurante" (pas d'abcès, pas de chirurgie prévisible)
  - Microbes testés dans POET
  - Possibilité de construire une antibiothérapie orale
  - Poursuite d'une surveillance spécialisée

Fort des résultats de POET, dans les limites de sécurité imposées par l'extrapolabilité des résultats, je suis déterminée à introduire un relais oral de l'antibiothérapie à partir de la 3ème semaine de traitement

- A. Oui
- B. Non

*La question s'ouvrira lorsque vous démarrerez votre session et votre présentation.*

# Votes: 0

 Fermé

*Cette présentation k4vote a été chargée sans le add-in k4vote.  
Vous voulez télécharger le add-in gratuit? Rendez-vous sur  
<https://k4dashboard.sendsteps.com/info>.*

Fort des résultats de POET, dans les limites de sécurité imposées par l'extrapolabilité des résultats, je suis déterminée à introduire un relais oral de l'antibiothérapie à partir de la 3ème semaine de

A. Oui



50.0%

*Nous initialiserons ces exemples de résultats au 0 une fois la session et la présentation démarrées.*

*En attendant, vous pouvez modifier à votre guise l'apparence des résultats (ex. les couleurs).*

B. Non

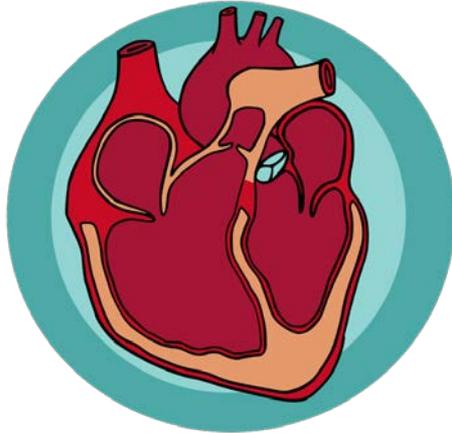


100,0%

● Fermé

# RODEO

Relais Oral Dans le traitement des Endocardites à staphylocoques  
ou streptocoques multisensibles



Pr L BERNARD

Si POET a pu montrer que l'efficacité du traitement de l'EI est aussi bonne lorsque la 2ème moitié du traitement est faite par voie orale que lorsque tout le traitement est administré par voie parentérale, je pense que c'est parce que :

- A. Les schémas antibiotiques oraux ont été judicieusement choisis (nature et dose)
- B. On peut avoir des exigences thérapeutiques moindres en fin de traitement
- C. On devrait traiter les EI moins longtemps
- D. L'étude a été faite au Danemark

*La question s'ouvrira lorsque vous démarrerez votre session et votre présentation.*

# Votes: 0

 Fermé

*Cette présentation k4vote a été chargée sans le add-in k4vote.  
Vous voulez télécharger le add-in gratuit? Rendez-vous sur  
<https://k4dashboard.sendsteps.com/info>.*

Si POET a pu montrer que l'efficacité du traitement de l'EI est aussi bonne lorsque la 2ème moitié du traitement est faite par voie orale que lorsque tout le traitement est administré par voie parentérale, je pense que c'est parce que :

A. Les schémas antibiotiques oraux ont été judicieusement choisis (nature et dosage)

*Nous initialiserons ces exemples de résultats au 0 une fois la session et la présentation démarrées.*

B. On peut avoir des exigences thérapeutiques moindres en fin de traitement

*En attendant, vous pouvez modifier à votre guise l'apparence des résultats (ex. les couleurs).*

C. On devrait traiter les EI moins longtemps



75,0%

D. L'étude a été faite au Danemark



100,0%

 Fermé

# The 3-phase cure of IE with antibiotics (DT Durack, ASM Microbe 2016, Boston)

- Phase 1
  - Clear bacteremia usually 4-48 hours
- Phase 2
  - Reduce bacterial inoculum in valves/vegetations ( $10^9$  to  $10^4$ ) usually 1-4 days
- Phase 3
  - Eradicate residual bacteria to avoid relapses usually > 2 weeks
- Easy to demonstrate success of Phase 1
- Success of treatment in Phases 2 and 3 is hard to demonstrate.  
Assurance of success is obtained through over-treatment

# The POET 2 trial, ready to start!

	CONVENTIONAL	ABBREVIATED
Enterococcal	6 weeks	4 weeks
<i>S. aureus</i> , non complicated	4 weeks	2 weeks
<i>S. aureus</i> , complicated	6 weeks	4 weeks
Streptococcal, non complicated	4 weeks	2 weeks
Streptococcal, complicated	6 weeks	3 weeks
After valve surgery, culture negative	At least 2 weeks	1 week

Non complicated: native valve, no embolism, no surgery, no extracardiac infection, no immune suppression

Dalbavancine?

# Dalbavancine ?

- A. La Dalbavancine est une bonne option pour l'initiation du traitement d'une EI à SAMR
- B. La Dalbavancine est une bonne option pour "terminer" le traitement d'une EI à SAMR, en alternative à un "relais oral"
- C. La Dalbavancine pourrait être une bonne option pour le traitement suppressif d'une EI à SAMR sur matériel non explantable
- D. La Dalbavancine n'a pas sa place aujourd'hui dans le traitement des endocardites

La question s'ouvrira lorsque vous démarrerez votre session et votre présentation.

# Votes: 0

 Fermé

*Cette présentation k4vote a été chargée sans le add-in k4vote.  
Vous voulez télécharger le add-in gratuit? Rendez-vous sur  
<https://k4dashboard.sendsteps.com/info>.*

# Dalbavancine ?

- A. La Dalbavancine est une bonne option pour l'initiation du traitement d'une EI à SAMR
- B. La Dalbavancine est une bonne option pour "terminer" le traitement d'une EI à SAMR alternative à un "relais oral"
- C. La Dalbavancine pourrait être une bonne option pour le traitement suppressif d'une EI à SAMR sur matériel non explantable
- D. La Dalbavancine n'a pas sa place aujourd'hui dans le traitement des endocardites

*Nous initialiserons ces exemples de résultats au 0 une fois la session et la présentation démarrées.*

*En attendant, vous pouvez modifier à votre guise l'apparence des résultats (ex. les couleurs).*



● Fermé

# Dalbavancin for Gram-Positive IE

## ▶ 2-Year Experience at the General Hospital of Vienna

### • Dalbavancin

- Active against most GPC
  - Resistance to staphylococci in <1% of isolates
  - Poor activity against VRSA and no activity against vanA VRE
- Long elimination half-life (350 h)
- Approved dosage for Dalbavancin in adults with ABSSSIs: 1000 mg on Day 1 followed by 500 mg on Day 8

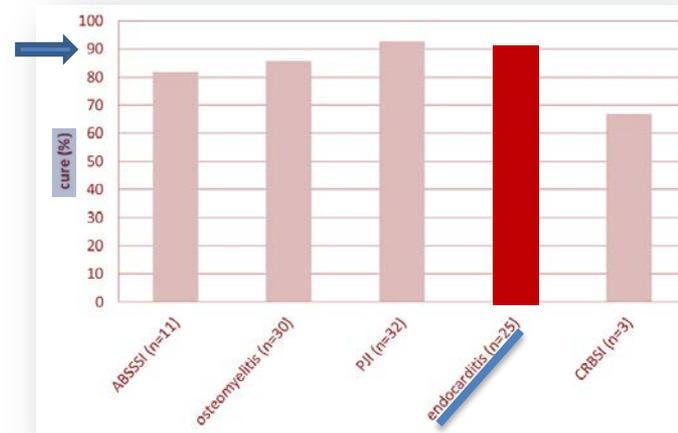
### • Clinical experience in 27 patients with IE due to GPC

- NV 16, PV 6, CIED 5
- *S. aureus* 9, CNS 7, streptococci 8, *E. faecalis* 4, *Aerococcus* 1
- Continuation AbRx 24 (bacteremia cleared at DBV initiation) – Initial AbRx 3
- Reason for choosing DBV: OPAT 23, poor venous access 3, unknown 1
- Dosage: twice weekly 17, once weekly 10
- 2 treatment failures (1 death, 1 resistance)
- No discontinuation of DBV for AE
  - 1 clinical AE (nausea)
  - 1 laboratory AE (increased serum creatinine in a patient who received 1000 mg DBV twice weekly)

# Multicenter clinical experience of real life Dalbavancin use in gram-positive infections

S. Wunsch<sup>a</sup>, R. Krause<sup>a</sup>, T. Valentin<sup>a</sup>, J. Prattes<sup>a</sup>, O. Janata<sup>b</sup>, A. Lenger<sup>b</sup>,  
R. Bellmann-Weiler<sup>c</sup>, G. Weiss<sup>c</sup>, I. Zollner-Schwetz<sup>a,\*</sup>

Variable	n (%)
Endocarditis	→ 25 (24.8)
Native valve	15 (14.9)
Prosthetic valve	6 (5.9)
Cardiac implantable electronic device	4 (4)



## Unsuccessful treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis with dalbavancin

J. M. Steele PharmD, BCPS-AQ ID<sup>1,2</sup> | R. W. Seabury PharmD, BCPS, DABAT<sup>1</sup> |  
C. M. Hale PharmD, AAHIVP<sup>3</sup> | B. T. Mogle PharmD<sup>1</sup>

27-year-old woman, homeless, pregnant, IVDU

Tricuspid valve IE - TTE: 2.8 × 1.3 cm vegetation

Numerous pulmonary nodules

MRSA, vancomycin MIC 1 mcg/mL, daptomycin 0.5 mcg/mL

Persistent bacteremia under vancomycin 1000 mg IV q8h > q6h

Daptomycin 10 mg/kg/day → persistent bacteremia

Dalbavancin 1000 mg + 500 mg + 500 mg + 500 mg → persistent bacteremia

Daptomycin + Ceftaroline → bacteremia clearance → surgery → CURE

ARTICLE

Open Access

# Emergence of a dalbavancin induced glycopeptide/lipoglycopeptide non-susceptible *Staphylococcus aureus* during treatment of a cardiac device-related endocarditis

Manuel Kussmann<sup>1</sup>, Matthias Karer<sup>1</sup>, Markus Obermueller<sup>1</sup>, Katy Schmidt<sup>2</sup>, Wolfgang Barousch<sup>3</sup>, Doris Moser<sup>4</sup>, Marion Nehr<sup>3</sup>, Michael Ramharter<sup>1,5</sup>, Wolfgang Poepl<sup>1,6</sup>, Athanasios Makristathis<sup>3</sup>, Stefan Winkler<sup>1</sup>, Florian Thalhammer<sup>1</sup>, Heinz Burgmann<sup>1</sup> and Heimo Lagler<sup>1</sup>

- Ce qui est dans les recommandations mais
  - qu'on ne fait pas
  - qu'on ne devrait peut-être pas/plus faire
- Ce qui n'est pas dans les recommandations parce que données non encore disponibles en 2015
- Les études en cours dont on attend les résultats

Oxacilline ou Cefazoline ?

# Pour le traitement de 1ère ligne d'une EI à SAMS sur valve native

- A. Je prescris préférentiellement (cl)oxacilline
- B. Je prescris préférentiellement céfazoline
- C. Je prescris indifféremment l'un ou l'autre, c'est pareil
- D. Je prescris l'un ou l'autre en fonction de l'état du patient
- E. Je ne sais pas si une option est meilleure que l'autre

*La question s'ouvrira lorsque vous démarrerez votre session et votre présentation.*

# Votes: 0

 Fermé

*Cette présentation k4vote a été chargée sans le add-in k4vote.  
Vous voulez télécharger le add-in gratuit? Rendez-vous sur  
<https://k4dashboard.sendsteps.com/info>.*

# Pour le traitement de 1ère ligne d'une EI à SAMS sur valve native

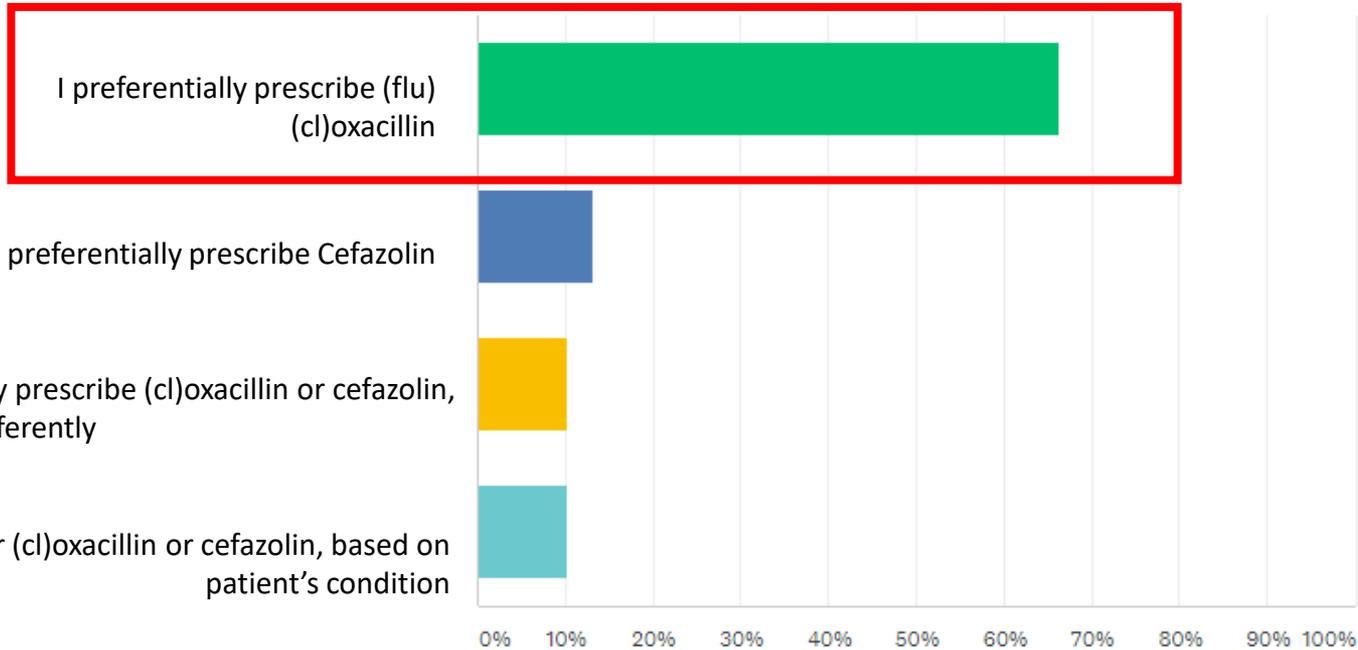
- A. Je prescris préférentiellement (cl)oxacimine 20,0%
- B. Je prescris préférentiellement céfazoline 49,0%
- C. Je prescris indifféremment l'un ou l'autre, c'est pareil 60,0%
- D. Je prescris l'un ou l'autre en fonction de l'état du patient 80,0%
- E. Je ne sais pas si une option est meilleure que l'autre 100,0%

*Nous initialiserons ces exemples de résultats au 0 une fois la session et la présentation démarrées.*

*En attendant, vous pouvez modifier à votre guise l'apparence des résultats (ex. les couleurs).*

Fermé

Q13: Which of the following statements best reflects your current practice regarding the  $\beta$ -lactam you prescribe as a first-line treatment for native valve MSSA IE ?



# Comparison of Cefazolin vs Oxacillin for treatment of complicated bacteremia caused by MSSA (1)

- Retrospective cohort study in 2 US medical centers
- Complicated bacteremia: >1 BC+ and at least one of the following
  - follow-up BC+ within 5 days of therapy initiation
  - evidence of metastatic spread
  - infected prostheses not removed within 4 days
  - presence of IE
- Primary outcome: rate of CCEOT, defined as clearance of bacteremia with defervescence and resolution of signs and symptoms of infection

# Comparison of Cefazolin vs Oxacillin for treatment of complicated bacteremia caused by MSSA (2)

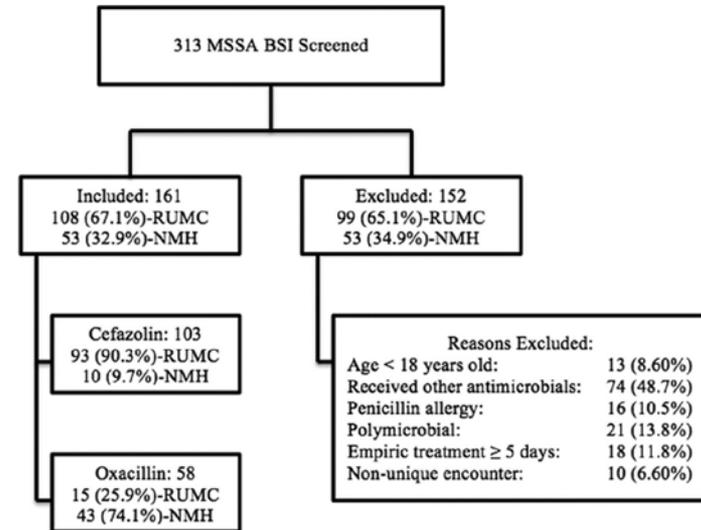
	Oxacillin (n=34)	Cefazolin (n=59)	p
Age (years), mean ± SD	51 14	51 10	0.75
ESRD, n (%)	0	15 (25)	<0.001
Indwelling catheter	1 (3)	11 (19)	0.05
Endocarditis	4 (12)	15 (25)	0.18
Osteoarticular infection	20 (59)	18 (31)	0.009
CCEOT	32 (88)	56 (95)	0.25
Treatment failure, all causes	16 (47)	14 (24)	0.04
Infection-related 90-day readmission	8 (24)	5 (9)	0.06
All AE	10 (30)	2 (3)	0.0006
Elevated transaminases	6 (18)	0	0.002
Rx discontinuation for AE	7 (21)	2 (3)	0.01

Cefazolin appears similar to oxacillin for the treatment of complicated MSSA bacteremia but with significantly improved safety.

The higher rates of failure with oxacillin may have been confounded by other patient factors

# Treatment outcomes with cefazolin versus oxacillin for deep-seated MSSA bloodstream infections (1)

- Retrospective cohort study of patients treated for MSSA BSI with either oxacillin or cefazolin in two medical centers in Chicago, IL
- The outcome measures included
  - Documented in-hospital treatment failure
  - All-cause in-hospital mortality
  - Duration of MSSA BSI
  - Incidence of documented adverse events
- Of 161 patients with MSSA BSI
  - 103 (64%) received cefazolin
  - 58 (36%) received oxacillin



## Treatment outcomes with cefazolin versus oxacillin for deep-seated MSSA bloodstream infections (2)

- Multivariate model of treatment failure

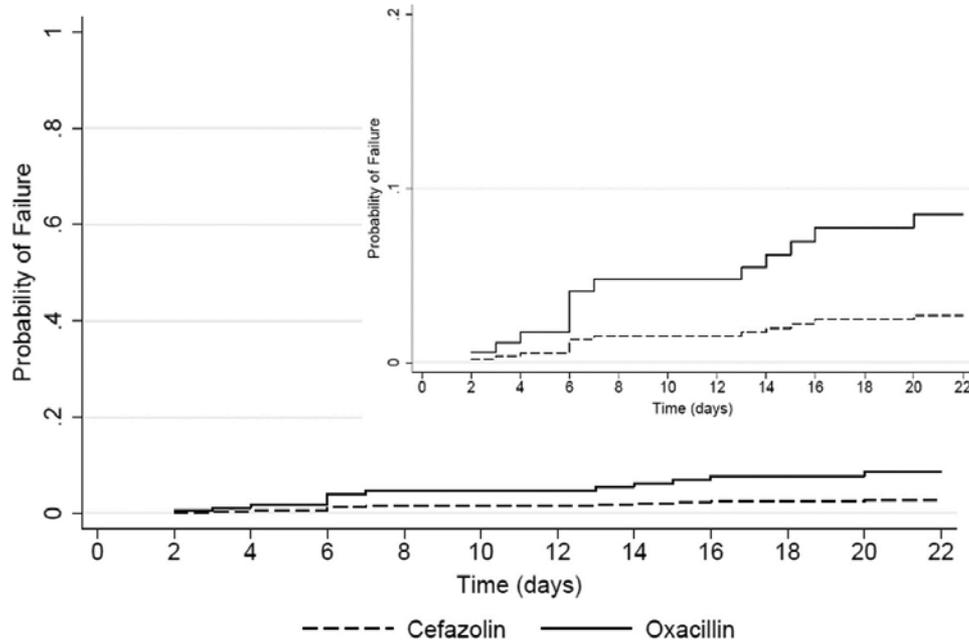
---

Predictor of treatment failure	Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	<i>P</i> value
Oxacillin treatment	3.76 (0.98–14.4)	0.053
Deep-seated infection	4.52 (1.23–16.6)	0.023
Metastatic disease	4.21 (1.13–15.7)	0.033
ICU onset of infection	4.80 (1.26–18.4)	0.022

---

# Treatment outcomes with cefazolin versus oxacillin for deep-seated MSSA bloodstream infections (3)

- Time to clinical failure stratified by treatment group (cefazolin versus oxacillin)



A multicenter non-inferiority randomized trial comparing cloxacillin *versus* cefazolin efficacy for the treatment of bacteremia caused by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA).

CLOCEBA

Comment prescrire la daptomycine dans l'EI ?

# A propos de l'utilisation de la daptomycine pour une EI à SAMR, je sélectionne les propositions auxquelles j'adhère

- A. La daptomycine à la dose de 10 mg/kg/j est une bonne alternative à la Vancomycine
- B. La daptomycine ne devrait pas être utilisée en monothérapie
- C. L'association de la daptomycine **avec une  $\beta$ -lactamine anti-staphylococcique** est une option à privilégier
- D. La  $\beta$ -lactamine anti-staphylococcique associée à la daptomycine peut être la cloxacilline ou la céfazoline
- E. La  $\beta$ -lactamine anti-staphylococcique associée à la daptomycine peut être la ceftaroline

La question s'ouvrira lorsque vous démarrerez votre session et votre présentation.

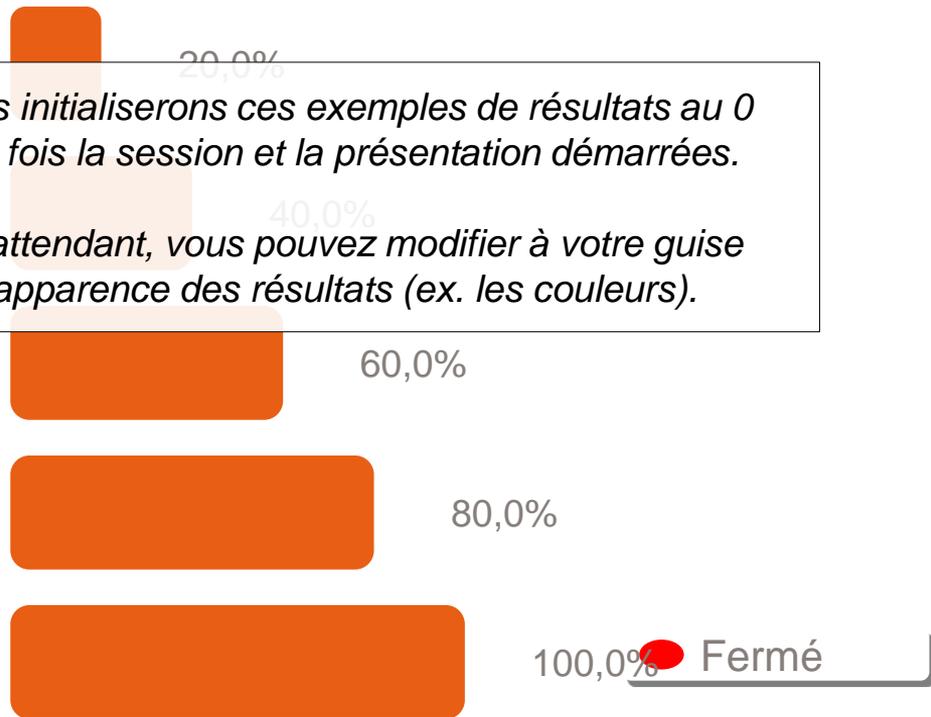
# Votes: 0

 Fermé

Cette présentation k4vote a été chargée sans le add-in k4vote.  
Vous voulez télécharger le add-in gratuit? Rendez-vous sur  
<https://k4dashboard.sendsteps.com/info>.

# A propos de l'utilisation de la daptomycine pour une EI à SAMR, je sélectionne les propositions auxquelles j'adhère

- A. La daptomycine à la dose de 10 mg/kg/j est une bonne alternative à la Vancomycine
- B. La daptomycine ne devrait pas être utilisée en monothérapie
- C. L'association de la daptomycine avec un  $\beta$ -lactamine anti-staphylococcique est une option à privilégier
- D. La  $\beta$ -lactamine anti-staphylococcique associée à la daptomycine peut être la cloxacilline ou la céfazoline
- E. La  $\beta$ -lactamine anti-staphylococcique associée à la daptomycine peut être la ceftaroline



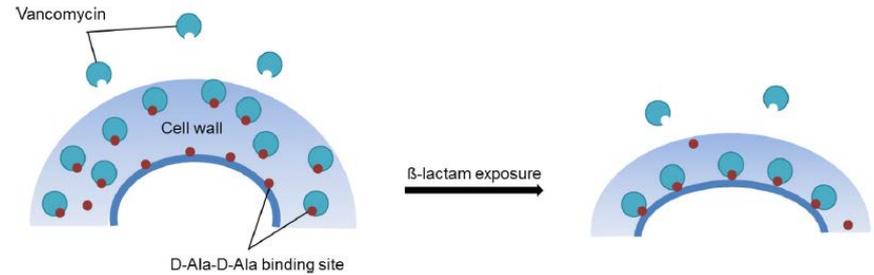
# Is Daptomycin better than vancomycin for MRSA IE?

- Low level of evidence, from prospective observational cohort  
High-dose Daptomycin for LS-IE: a prospective study from ICE
- Data from the whole cohort
  - patients with LS-IE due to *Sa*, CoNS, *Ef* treated with daptomycin (n=29) or SOC (n=149)
  - Primary outcome: in-hospital mortality
  - The median daptomycin dose was 9.2 mg/kg/day
  - 2/3 of the patients treated with daptomycin had failed a previous antibiotic regimen
  - In-hospital and 6-month mortality rates were similar in the two groups
- Data for MRSA IE
  - Median time to clearance of MRSA bacteremia was significantly lower in Daptomycin than in controls (1.0 vs 5.0 days;  $P < 0.01$ )

# The seesaw effect: in *S. aureus*, decreased glyco(lipo)peptide susceptibility increases susceptibility to $\beta$ -lactams

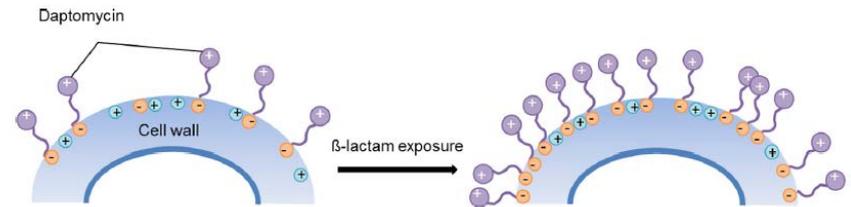
- Mechanisms for vancomycin

- Repeated exposure to vancomycin increases the cell wall thickness leading to increased target sites for vancomycin, ultimately reducing the effectiveness of vancomycin
- Exposure to  $\beta$ -lactams thins the cell wall increasing the ability for vancomycin to bind and inhibit target sites during cell wall synthesis



- Mechanisms for daptomycin

- Daptomycin acts like a cationic peptide antibiotic and is attracted to the negative charge of the bacterial cell membrane. Once in contact with the cytoplasmic membrane daptomycin disrupts it, causing a rapid release of electrolytes from the cytoplasm leading to depolarization and death of the cell. Exposure to beta-lactams increases the negative charge of the cell surface leading to an increase in daptomycin binding and improved bactericidal activity



## Aim of the study

To compare the activity of **cloxacillin, ceftaroline** or **daptomycin in monotherapy** *versus* **daptomycin plus cloxacillin or ceftaroline in combination** in the treatment of the experimental endocarditis caused by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA).

# Results

# *In vivo* results. Vegetations growth

Treatment group	Animals with sterile vegetations/total (%)	Median (IQR) $\log_{10}$ CFU/g of vegetation
Control (no treated)	0 / 20 (0)	9.6 (8.8 - 10.1)
CLO (2g/4h)	5 / 20 (25) <sup>a</sup>	2 (1.5 - 5.7)
CTL (600 mg/12h)	9 / 19 (47) <sup>b</sup>	2 (0 - 5.7)
CTL (600 mg/8h)	10 / 21 (48) <sup>c</sup>	2 (0 - 4.5)
DAP (6 mg/kg/24h)*	10 / 20 (50) <sup>d</sup>	1 (2 - 3.7)
DAP (10 mg/kg/24h)**	10 / 19 (53) <sup>e</sup>	0 (0 - 2)
DAP (6 mg/kg/24h) + CLO (2g/4h)	18 / 20 (90) <sup>a,b,c,d,e</sup>	0 (0 - 0)
DAP (6 mg/kg/24h) + CTL (600 mg/8h)	19 / 20 (95) <sup>a,b,c,d,e</sup>	0 (0 - 0)

4/20 (20%) DNS isolates, \*\*1/19 (5,3%) DNS isolates (DAP MIC = 2 mcg/ml); <sup>a,b,c,d,e</sup>*p* < 0.05 for all comparisons



AMERICAN  
SOCIETY FOR  
MICROBIOLOGY

Antimicrobial Agents  
and Chemotherapy®

CLINICAL THERAPEUTICS



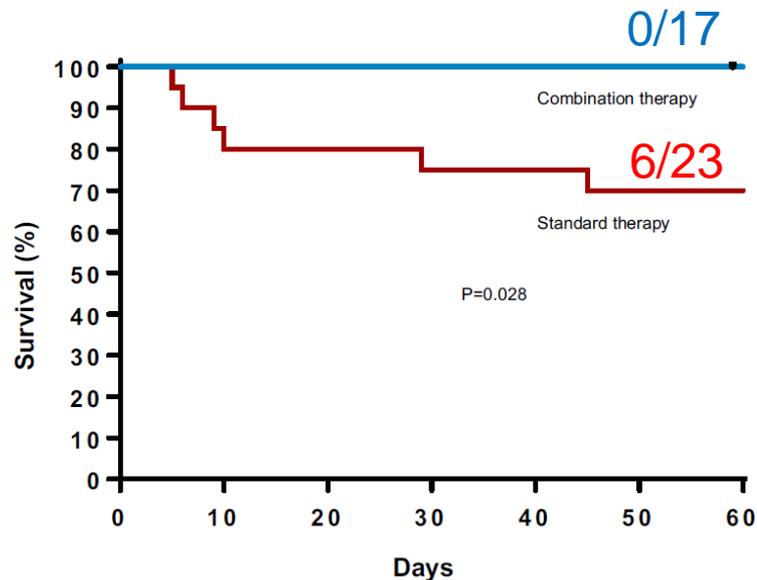
# Clinical Data on Daptomycin plus Ceftaroline versus Standard of Care Monotherapy in the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia

Matthew Geriak,<sup>a</sup> Fadi Haddad,<sup>b</sup> Khulood Rizvi,<sup>c</sup> Warren Rose,<sup>d</sup> Ravina Kullar,<sup>e</sup> Kerry LaPlante,<sup>f</sup> Marie Yu,<sup>b</sup> Logan Vasina,<sup>a</sup> Krista Ouellette,<sup>a</sup> Marcus Zervos,<sup>c</sup>  Victor Nizet,<sup>f</sup> George Sakoulas<sup>a,g</sup>

# Pilot RCT DAP+CFT vs DAP in 40 patients with MRSA BSI

## Objective: difference in duration of bacteremia

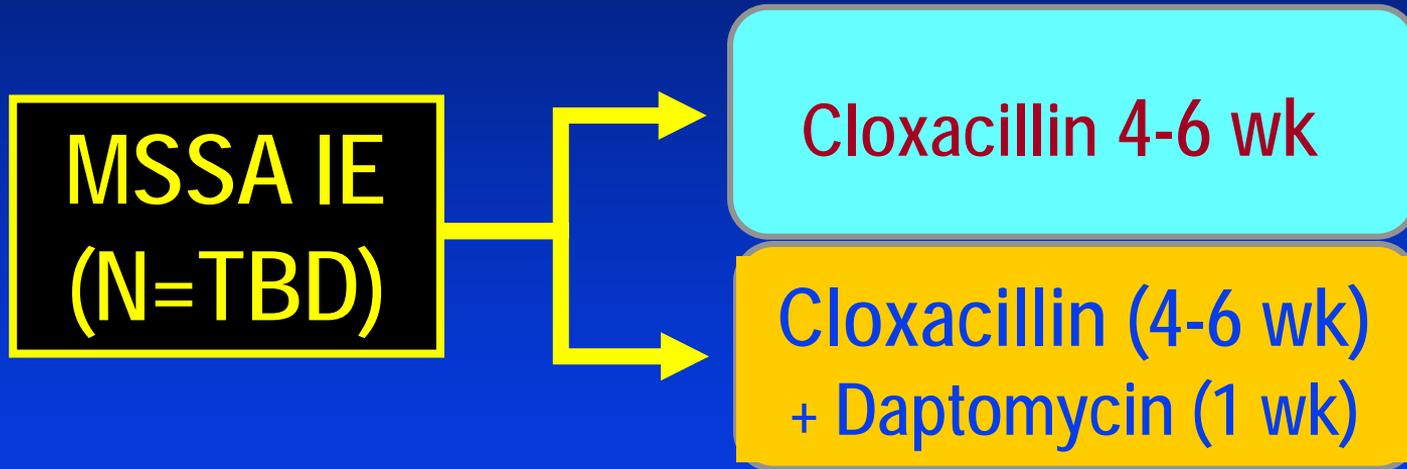
**ABSTRACT** Vancomycin (VAN) and daptomycin (DAP) are approved as a monotherapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteremia. A regimen of daptomycin plus ceftaroline (DAP+CPT) has shown promise in published case series of MRSA salvage therapy, but no comparative data exist to compare up-front DAP+CPT head-to-head therapy versus standard monotherapy as an initial treatment. In a pilot study, we evaluated 40 adult patients who were randomized to receive 6 to 8 mg/kg of body weight per day of DAP and 600 mg intravenous (i.v.) CPT every 8 h (q8h) ( $n = 17$ ) or standard monotherapy ( $n = 23$ ) with vancomycin (VAN; dosed to achieve serum trough concentrations of 15 to 20 mg/liter;  $n = 21$ ) or 6 to 8 mg/kg/day DAP ( $n = 2$ ). Serum drawn on the first day of bacteremia was sent to a reference laboratory *post hoc* for measurement of interleukin-10 (IL-10) concentrations and correlation to in-hospital mortality. Sources of bacteremia, median Pitt bacteremia scores, Charlson comorbidity indices, and median IL-10 serum concentrations were similar in both groups. Although the study was initially designed to examine bacteremia duration, we observed an unanticipated in-hospital mortality difference of 0% (0/17) for combination therapy and 26% (6/23) for monotherapy ( $P = 0.029$ ), causing us to halt the study. Among patients with an IL-10 concentration of  $>5$  pg/ml, 0% (0/14) died in the DAP+CPT group versus 26% (5/19) in the monotherapy group ( $P = 0.057$ ). Here, we share the full results of this preliminary (but aborted) assessment of early DAP+CPT therapy versus standard monotherapy in MRSA bacteremia, hoping to encourage a more definitive clinical trial of its potential benefits against this leading cause of infection-associated mortality. (The clinical study discussed in this paper has been registered at [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) under identifier NCT02660346.)



# RCT of the Efficacy and Safety of Cloxacillin vs. Cloxacillin plus Daptomycin for the Treatment of MSSA IE

---

Multicenter, Randomized (1:1) Open-label Clinical Trial



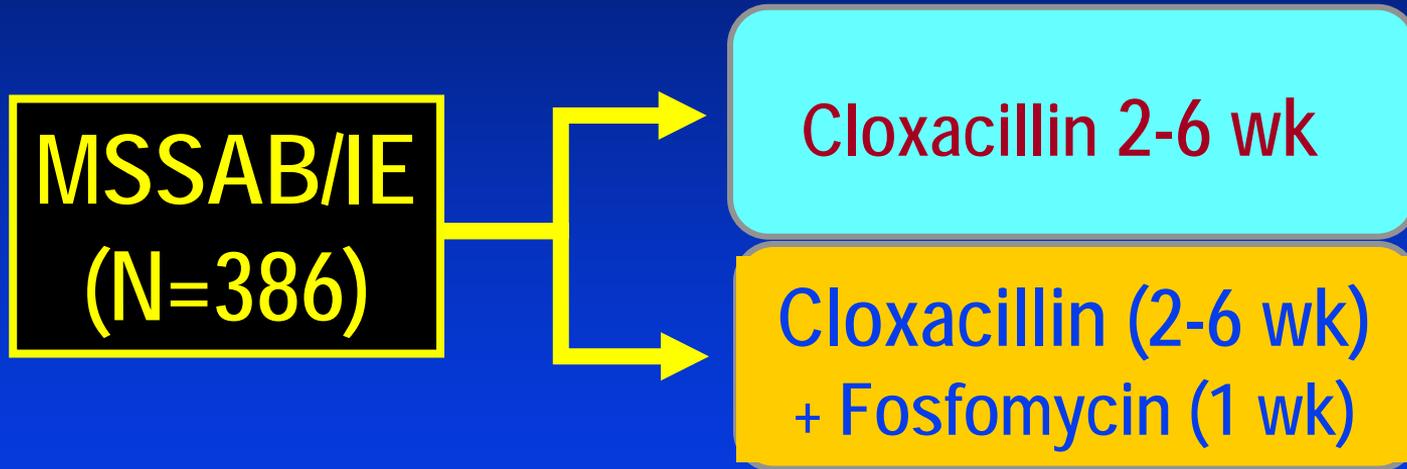
- Recruitment: 2 yr. Europe
- Only MSSA IE
- End points: TOC 12 weeks after finishing Rx, Toxicity, Relapses, Resistance, Surgery and Mortality.

# RCT of the Efficacy and Safety of Cloxacillin vs. Cloxacillin plus Fosfomycin for the Treatment of MSSAB/NVIE

Principal Investigator. Dr. M. Pujol (H. Bellvitge)

---

Multicenter, Randomized (1:1) Open-label Clinical Trial



- Recruitment: 2 yr. Spain
- MSSA Bacteremia or Native Valve IE
- End points: TOC 12 weeks after finishing Rx, Toxicity, Relapses, Resistance, Surgery and Mortality.

# RCT Efficacy and Safety of $\beta$ -lactam plus Daptomycin vs. Vancomycin for MRSA BSI – CAMERA2

Australasian Society of Infectious Diseases Clinical Research Network

Multicenter, Randomized Open-label Clinical Trial

**MRSA BSI  
(N=440)**

```
graph LR; A[MRSA BSI (N=440)] --> B[Daptomycin (6-10 mg/kg) ± β-lactam (7 days)]; A --> C[Vancomycin (1.5 g BID) ± β-lactam (7 days)];
```

**Daptomycin (6-10 mg/kg)  
±  $\beta$ -lactam (7 days)**

**Vancomycin (1.5 g BID)  
±  $\beta$ -lactam (7 days)**

- Recruitment: 2016-19; 12 weeks of F/U.
- Drugs adjusted to renal failure
- $\beta$ -lactams: flucloxacillin, cloxacillin, or cefazolin
- Primary Endpoint (composite outcome at 90-d): Mortality, BC+ 5 days, Relapse, Rx failure.

Des traitements non antibiotiques ont une activité antistaphylococcique qui pourrait être utilisée pour le traitement d'infections bactériémiques compliquées à *S. aureus*. C'est le cas de :

- A. Ticagrelor
- B. Dabigatran
- C. Phagolysines
- D. Atorvastatine
- E. Nux vomica

*La question s'ouvrira lorsque vous démarrerez votre session et votre présentation.*

# Votes: 0

 Fermé

*Cette présentation k4vote a été chargée sans le add-in k4vote.  
Vous voulez télécharger le add-in gratuit? Rendez-vous sur  
<https://k4dashboard.sendsteps.com/info>.*

# Des traitements non antibiotiques ont une activité antistaphylococcique qui pourrait être utilisée pour le traitement d'infections bactériémiques compliquées à *S. aureus*. C'est le cas de :



# Antibacterial Activity of Ticagrelor in Conventional Antiplatelet Dosages Against Antibiotic-Resistant Gram-Positive Bacteria

