

ENDOCARDITIS INFECCIOSA PER GRAM POSITIUS NOVETATS TERAPÉUTIQUES

ÀngelsRibas.Infeccioses HUSE.

LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA DEL SEGLE XXI

-ASPECTES EPIDEMIOLÒGICS

-Incidència mantinguda, 3-7.9 casos/100.000 hab./any.

-Homes de >70 anys. **Infeccions relacionades amb la atenció sanitària.**

-Població amb major comorbiditat (DM, I. Renal, cirrosi), microorganismes més virulents (augment de les R).

-Nous factors de risc: Valvulopatía degenerativa.
Dispositius intracardíacs (MP, DAI).
Hemodiàlisi.

-Mortalitat estable i elevada. Intrahospitalaria, 18-30%.

LA ENDOCARDITIS INFECIOSA DEL SEGLE XXI

-ASPECTES ETIOLÒGICS

-90% EI hemos +: estafilococs, estreptococs i enterococs.

Estafilococs: *S. Aureus*. Infeccions nosocomials, DM, Hemodiàlisi.
Cateters i dispositius intravasculars (SNC).
EI VN adquirida a la comunitat.
Pitjor pronòstic si oxacil.lin R.

Estreptococs: *S. viridans*. Nutricionalment deficients.
EI subaguda.
Sensibles a penicil.lina. Tolerància a penicil.lina.
Augment prevalença estreptococ grup D, *S.gallolyticus*.

Enterococs: *E. Faecalis*.
Pacients > 65 anys.
EI relacionada amb la atenció sanitària.

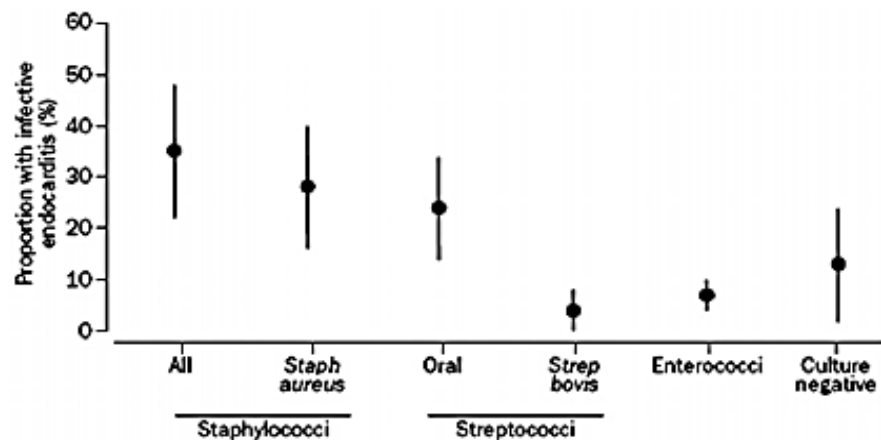


FIG 1. Microbial epidemiology of infective endocarditis. Proportion (mean [SD]) of specific pathogens responsible for infective endocarditis in 3784 episodes. (Reproduced with permission.⁹)

Tornos P. Current probl Cardiol-2011.

LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA DEL SEGLE XXI

-ASPECTES TERAPÉUTICS

- EI, proces greu. Tractament antimicrobià i quirúrgic → 80% de supervivència.
- Dificultats per validar el tractament antimicrobià a la EI:
 - Dades d'activitat antibacteriana " in vitro ".
 - Estudis observacionals.
 - Models d'experimentació animal.
- Tractament antibiòtic basat en guies i recomanacions d'experts. AHA, ESC-MID, ISC...

TRACTAMENT ANTIBIÒTIC A LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA

Generalitats

- Objectiu del tractament:** erradicació del germen al interior de la lesió endotelial.
- Inici del tractament **el més aviat possible**, després de cursar hemocultius.
- Combinar farmacs bactericides** assolint concentracions elevades en el medi.
- Administració **parenteral**.
- Tractament **prolongat** en el temps (tolerancia antibiòtica, biofilms).

TRACTAMENT ANTIBIÒTIC A LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA

Consideracions

-Antibioteràpia basada en la **CMI / tipus de vàlvula** afectada.

-Increment de la activitat bactericida amb **SINERGIA** (AGs + β lactàmics/glicopeptids).



FACILITA L' ERRADICACIÓ MICROORGANISME

ESCURÇA EL TEMPS DE TRACTAMENT

-**Tolerància antibiòtica**, microorganismes latents a nivell de la vegetació, biofilms de cossos estranys. Justifica **tractaments prolongats i combinacions bactericides**.

TRACTAMENT ANTIBIÒTIC A LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA

Consideracions

-Dossificació i nivells de farmacs:

-Per aconseguir la màxima eficàcia terapèutica.

-Aminoglicosids, sempre fraccionats (sinergisme) excepte, a *S. viridans* en monodosi.

-Ajustar la Gentamicina al pes, 3mg/kg/d. Perill de sobredossificació a obesos, poc liposoluble.

-Controlar nivells plasmàtics (millora eficàcia, minven efectes adversos):

GENTAMICINA; pico 3mg/L, vall 1mg/L.

VANCOMICINA; pico 30-40mg/L, vall 15-20mg/L.

TRACTAMENT DE LA ENDOCARDITIS ESTREPTOCÒCICA

Sensibilitat elevada a Penicil.lina, CMI \leq 0,125 mg/L

VÀLVULA NATIVA

PeniGNa 2-3MU/4h. ev x 4s

ò

Ceftriaxona 2g/d. ev x 4s

ò

PeniGNa 2-3MU/4h(Ceftri 2g/d)**x2s**

+

Gentamicina 3mg/kg/d. **x2s**

2 set: NO; si nefrotoxicitat, embolismes, complicacions perianulars, VP.

VÀLVULA PROTÈSICA

PeniGNa 2-3MU/4h. ev x 6s

+

Gentamicina 3mg/kg/d. x 2s

Monoteràpia, no és inferior a soques molt sensibles.

Al.lèrgia β lactàmics: Vancomicina 15mg/kg/12h ev// Teicoplanina 6mg/kg/d ev.

TRACTAMENT DE LA ENDOCARDITIS ESTREPTOCÒCICA

Sensibilitat intermitja a Penicil.lina, CMI $0,125\text{mg/L} \leq 0,5\text{mg/L}$

VÀLVULA NATIVA

PeniGNa 4MU/4h.ev x 4s

+

Gentamicina 3mg/kg/d.ev x 2s

VÀLVULA PROTÈSICA

PeniGNa 4MU/4h.ev x 6s

+

Gentamicina 3mg/kg/d.ev x8h x 4s

Al.lèrgia a β lactàmics: Vancomicina + Gentamicina quan CMI 0,125 - 2.
Teicoplanina, si I. Renal.

TRACTAMENT DE LA ENDOCARDITIS ESTREPTOCÒCICA

Alta resistència a Penicil.lina CMI > 0,5mg/L. Nutricionalment deficientes

VÀLVULA NATIVA

PeniGNa 4MU/4h. ev x 4-6s

(Ampi 2g/4h. ev x 4-6s)

+

Gentamicina 1mg/kg/d.ev x8h x 4-6s

VÀLVULA PROTÈSICA

PeniGNa 4MU/4h. ev x 6s

(Ampi 2g/4h. ev x 6s)

+

Gentamicina 1mg/kg/d. ev x8h x 6s

6s: símptomes > 3m, complicacions perianulars ò ús de Vancomicina

-Al.lèrgia a β lactàmics: Vancomicina + Gentamicina, si CMI 0,125 – 2.

-Risc de nefrotoxicitat: Ampi 2g/4h + Ceftriaxona 2g/12h x 4-6s.

ENDOCARDITIS ESTREPTOCÒCICA. I

- Entre 40-60% EI, són per *S. viridans*. EI VN, d'adquisició comunitària.

-PAPER DE LA GENTAMICINA:

1-Escurça el temps de tractament a estreptococs PeniS i augmenta l'eficàcia quan S intermitja.

2-Monodosi, 3mg/kg/d, a EI estreptocòcica PeniS / S intermitja VN.

Francioli et al. CID-1995; Sexton et al. CID-1998.

3-Potencial nefrotoxicitat. No relació entre la reducció del aclariment de creat. i la mortalitat post-tractament.

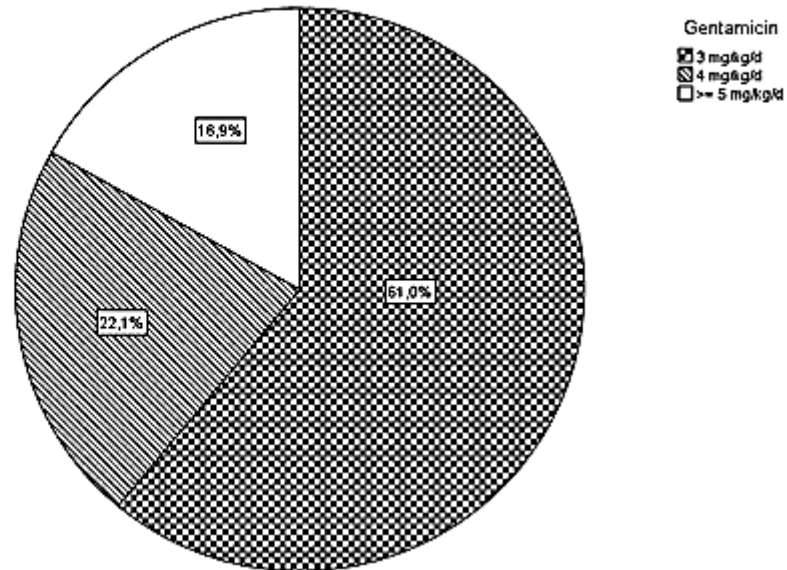
4-Poc recolzament a les guidelines per a la prescripció de Gentamicina.

Béraud et al. Microbiol Infect Dis-2012.

Seguiment de les guidelines per a la prescripció de Gentamicina:

Fig. 1 Gentamicin dose used by physicians for the treatment of endocarditis

Which dose of gentamicin do you use in a patient with endocarditis and normal renal function?



ENDOCARDITIS ESTREPTOCÒCICA. II

- Augment de la prevalença d'**estreptococs R**, (S. Viridans a oncologics).
- Tractament basat en CMI i tipus valvular. **Combinacions** de Peni-Ceftri + Genta-Strep per sinergia,tractament més **prolongat** en el temps.
- Majoria de soques R(CMI 0,125-1mg/L), són S a Vancomicina i Teicoplanina.

Si CMI > 0,125mg/L, millor Vancomicina + Gentamicina (excepte nefro/ototoxicitat).
Alternativa: **Ampicil.lina + Ceftriaxona.**
- Tolerancia AB a variants nutricionals, difícil de conèixer S *in vitro*.
Tractar amb Peni + Genta per temps més prolongat, 4-6 set.
- Manca d'assatjos prospectius, randomitzats, per definir el millor tractament.
Probable sobreexposició al antibiòtic, per teràpies massa prolongades.
Segons consens d'experts: Peni + Genta x 2 set (CMI 0,125 – 2) potser suficient.

Infective Endocarditis Due to Penicillin-Resistant Viridans Group Streptococci

Bettina Knoll,¹ Imad M. Tleyjeh,³ James M. Steckelberg,^{1,2} Walter R. Wilson,^{1,2} and Larry M. Baddour^{1,2}

¹Department of Medicine and ²Division of Infectious Diseases, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota; and ³Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, King Fahd Medical City, Riyadh, Saudi Arabia

Background. The emergence of viridans group streptococci that are relatively or fully resistant to penicillin is increasingly being recognized worldwide, but only a scant number of penicillin-resistant isolates have been described as a cause of infective endocarditis. Because of the paucity of data, it has been difficult to define optimal treatment regimens for this syndrome. Thus, recommendations for therapy have largely been made on the basis of consensus opinion.

Methods. We retrospectively identified a cohort of patients with infective endocarditis due to penicillin-resistant viridans group streptococci who were seen at the Mayo Clinic (Rochester, MN) between January 1967 and April 2006. Demographic characteristics, clinical features, treatment regimens, and outcomes were analyzed. Mean values are shown with standard deviations

Results. Twenty-nine patients were identified over the 38.5-year study period. Nineteen patients with native valve endocarditis were cured; 9 of these 19 patients received a 2.3 ± 0.4 -week antibiotic regimen consisting of penicillin and an aminoglycoside, and 8 of these 19 patients received treatment courses of 5.1 ± 1.4 weeks' duration that consisted of either a bimodal combination regimen with a penicillin or ceftriaxone and an aminoglycoside or ceftriaxone monotherapy. Nine of 10 patients with prosthetic valve infection were cured with 4.1 ± 0.6 -week regimens that consisted of either a combination regimen or monotherapy with vancomycin or ceftriaxone. Mean duration of follow-up after hospital discharge was 9.1 years.

Conclusions. Outcomes of this relatively large population of patients with endocarditis with a prolonged duration of follow-up indicate that the application of current treatment guidelines should be successful in most patients.

CID 2007,44:1585-89.

-Estudi retrospectiu cohort El per *S.viridans* PeniR; 1967/2006.
29 episodis. Bona evolució amb aplicació de les guidelines.

Table 4. Clinical features of published cases of infective endocarditis due to penicillin-resistant viridans group streptococci.

Reference, patient	Year	Species identification	Antibiotic (MIC, $\mu\text{g/mL}$)	Valve	Treatment (duration)	Outcome
Garrod et al. [13]						
1	1962	ND	Pen (8.0)	N	Stm (7 days); pen plus Stm (10 days)	Cured
2	1962	ND	Pen (4.0)	N	Pen plus erythromycin, ^a pen plus Stm (6 weeks)	Cured
Doyle et al. [14]: 1	1967	ND	Pen (10.0)	N	Pen plus Stm plus probenecid (3 weeks)	Cured
Parrillo et al. [15]						
1	1979	<i>Streptococcus mitis</i>	Pen (2.7)	N	Pen plus Gm (6 weeks)	Cured
2	1979	<i>Streptococcus sanguis</i>	Pen (0.7)	N	Pen plus Gm (7 weeks)	Cured
Karchmer [16]: 1	1981	ND	Pen (0.7)	^b	Pen (6 days); cephalothin (13 days); vancomycin (9 days)	Cured
Levitz [18]: 1	1999	<i>S. mitis</i>	Pen (\leq 4)	P	Vancomycin (4 weeks)	Cured
Lonks et al. [17]: 1	1999	<i>S. mitis</i>	Pen (2–3), cefoxatime (2.0)	N	Vancomycin (2 weeks), cefotaxime plus Gm (4 weeks); surgery	Cured
Levy et al. [19]						
1	2001	<i>S. mitis</i>	Pen (1.5)	P	Pen plus Gm (6 weeks)	Cured
2	2001	<i>S. sanguis</i>	Pen (\leq 4)	N	Vancomycin plus Gm (16 days)	Died
Sabella et al. [20]: 1	2001	<i>S. mitis</i>	Pen (4.0), cef (4.0)	N	Vancomycin plus cef (6 weeks) plus Gm (4 weeks)	Cured
Hall et al. [21]: 1	2002	<i>S. mitis</i>	Pen (1.0)	N	Pen plus Gm (4 weeks)	Cured
Huang et al. [22]: 1	2002	<i>S. mitis</i>	Pen (1.5)	N	Pen plus Gm (7 days); teicoplanin (6 days); vancomycin (42 days)	Cured

NOTE. Cef, ceftriaxone; Gm, gentamicin; N, native valve; ND, not determined; P, prosthetic valve; pen, penicillin; Stm, streptomycin.

^a Duration not reported.

^b Affected valve not reported.

ENDOCARDITIS ENTEROCÒCICA

Generalitats

- 5-15% del total de EI:
 - .Vàlvules esquerres.
 - .Homes > 65 anys.
 - .Patologia gastrointestinal/ genitourinària.
 - .90%, *E. faecalis*.

- Resistència a:
 - .Concentracions baixes de Penicil.lina.
 - .R relativa a Penicil.lines d'ampli espectre i Vanco.
 - .R total a Cefalosporines/ AGs a dosis standart.

- Tractaments combinats:
 - .Acció sinèrgica i bactericida.
 - .Peni, Ampic, Vanco + Aminoglicosids.
 - .CMI Peni, 0,4- 12,5mg/L. CMB molt alta.

ENDOCARDITIS ENTEROCÒCICA

Mecanismes de resistència

-Resistència als β lactàmics:

-**TOLERÀNCIA A LA PENICIL·LINA**, amb relativa R a Peni i altres β lactàmics.
Disminució de l'afinitat per les PBP.

-*E. faecalis* productors de β lactamases (plasmids); tb. associat a R d'alt nivell a AGs.

-*E. faecium* CMI $\geq 0,128$ mg/L a β lactàmics (mecanisme cromosòmic), alterant PBP.

-**Associació de dos β lactàmics**, Ampicil.lina+ Ceftriaxona, efecte sinèrgic i bactericida.
Saturació del mecanisme de les PBP.

Sinergia que es mantén a soques S i R als Aminoglicòsids.

Combinació molt superior a Ampicil/Vanco en monoteràpia (estudis experimentals).

ENDOCARDITIS ENTEROCÒCICA

Mecanismes de resistència

-Resistència d'alt nivell a Gentamicina:

-Nosocomial: estança UCI, ús previ glicopeptids, quinolones, imipenem, cefalosporines.

-Més del 20% de soques, CMI \geq 2000mg/L a Genta (més del 60% són R a Estrepto).

Enzim bifuncional, afegeix grups acetil/adenilfosfat terminals i modifica l' AG.

Confereix pèrdua de la sinergia β lactàmic+AG;

-Paradoxalment ,30% enterococs R, conserven sinergia β lactàmic+Estreptomina.

-Poques dades de prevalença. *Anderson et al. Infection-2004* (38 ep. *El enterococ*, 5 ep. 13%, R d'alt nivell).

-Augment de bacteriemies per enterococ, no semblen augmentar les EI per soques R. *Fernández Guerrero et al. Medicine-2007* (recull de sèries 1989-2007).

ENDOCARDITIS ENTEROCÒCICA

Mecanismes de resistència

-Resistència als glicopèptids:

- A menys del 5% de soques, (més freqüent a *E. faecium*).
- Substitució d'aminoàcids i modificació del peptidoglicà de la paret cel·lular.
Soques Van A i Van B.
- Possibilitats de tractament, no ben establertes, individualitzar.
Diferents combinacions de β lactàmics, linezolid, daptomicina amb AGs.
- Resistència per mecanisme genètic que afecta els fosfolípids de la membrana cel·lular i repeleix la daptomicina.
- Resistència dual (AG/glicopeptids) és poc freqüent

ENDOCARDITIS ENTEROCÒCICA

Tractament I

-El patró de sensibilitat del enterococ condiciona l'estratègia terapèutica.

-Soques sensibles, CMI Peni \leq 4mg/L. CMI Genta \leq 128mg/L:

Clínica < 3 m. Ampicil.lina 2g/4h ò Peni 4MU/4h + Genta 1mg/kg/d x 8h x 4 set.

Clínica > 3m.

El mitral

El recidivant Mateix tractament anterior, durant 6 setmanes.

EIVP

★Adicció de Gentamicina només 2 setmanes, curació de > 80%, menys nefrotoxicitat.

Olaisson et al.CID-2002, estudi prospectiu.

Al.lèrgia/R a Penicil.lina: Vanco 1g/12h + Genta 1mg/kg/d x8h x 6 set.

Teicoplanina 10mg/kg/d + Genta 1mg/kg/d x8h x 6set.

ENDOCARDITIS ENTEROCÒCICA

Tractament II

-Soques d'alt nivell de R als Aminoglicòsids:

-Tractament no estandaritzat.

-Soques S a Estreptomicina (excepcional): Estreptomicina (9mcg/ml) + β lactàmic.

-Soques d'alt nivell de R a AGs (Gentamicina):

DE ELECCIÓ (sinèrgic i bactericida): doble combinació de β lactàmics.



Ampicil.lina 2g/4h + Ceftriaxona 2g/12h x 6 setmanes.

Gavaldà et al. An Intern Med-2007. Estudi multicèntric observacional.

Combinació no nefrotòxica, bons resultats a soques S a AGs. Encara que, R de baixa magnitud a Cefalosporines de 3^a G, la obviam amb la sinèrgia; què passa si augmenta la CMI cefalosp 3^oG?.....

-Tractament quirúrgic, quan complicacions (IC, embolismes majors).

Brief Communication: Treatment of *Enterococcus faecalis* Endocarditis with Ampicillin plus Ceftriaxone

Joan Gavalda, MD; Oscar Len, MD; José M. Miró, MD; Patricia Muñoz, MD; Miguel Montejó, MD; Aristides Alarcón, MD; Julián de la Torre-Cisneros, MD; Carmen Peña, MD; Xavier Martínez-Lacasa, MD; Cristina Sarta, MD; Germán Bou, MD; José M. Aguado, MD; Enrique Navas, MD; Joan Romeu, MD; Francesc Marco, MD; Carmen Torres, MD; Pilar Tornos, MD; Ana Planes, MD; Vicenç Falco, MD; Benito Almirante, MD; and Albert Pahissa, MD

Background: High-level aminoglycoside resistance (HLAR) that precludes bactericidal synergism with penicillins or glycopeptides and nephrotoxicity related to aminoglycoside treatment are major problems in treating *Enterococcus faecalis* endocarditis.

Objective: To evaluate the efficacy and safety of ampicillin plus ceftriaxone for treating endocarditis due to *E. faecalis* with and without HLAR.

Design: Observational, open-label, nonrandomized, multicenter clinical trial.

Setting: 13 centers in Spain.

Patients: 21 patients with HLAR *E. faecalis* endocarditis and 22 patients with non-HLAR *E. faecalis* endocarditis. All were at risk for nephrotoxicity related to aminoglycoside use.

Intervention: 6-week course of intravenous ampicillin, 2 g every 4 hours, plus intravenous ceftriaxone, 2 g every 12 hours.

Measurements: Clinical and microbiological outcomes.

Results: The clinical cure rate at 3 months was 67.4% (29 of 43 patients) among all episodes. During treatment, 28.6% of patients with HLAR *E. faecalis* endocarditis and 18.2% of patients with non-HLAR *E. faecalis* endocarditis died of infection-related causes. The rate of clinical and microbiological cure in patients who completed the protocol was 100% in the HLAR *E. faecalis* endocarditis group. No episodes of breakthrough bacteremia occurred, although there were 2 relapses in the non-HLAR *E. faecalis* endocarditis group. Treatment was withdrawn in 1 case because of fever and skin rash.

Limitations: The study had a small sample and was observational.

Conclusion: The combination of ampicillin and ceftriaxone is effective and safe for treating HLAR *E. faecalis* endocarditis and could be a reasonable alternative for patients with non-HLAR *E. faecalis* endocarditis who are at increased risk for nephrotoxicity.

Ann Intern Med. 2007;146:574-579.

For author affiliations, see end of text.

www.annals.org

-Estudi observacional; 43 ep. El enterocòcica (21 ep. R aminoglicosids); 28,6% de morts no relacionades amb la infecció. Ratio de curació clínica/ microbiol. del 100% en els casos que varen completar el protocol.

ENDOCARDITIS ENTEROCÒCICA

Tractament III

-Resistència als glicopèptids. Paper de la daptomicina:

-Resistència a Vancomicina (molt poc freqüent al nostre medi).

Tractament individualitzat. Ampicil.lina, linezolid, quinupristina-dalfopristina...

-**Daptomicina**, poca experiència d'us a EI enterocòcica.

- . Sinergia amb Ampicil.lina, Gentamicina i Rifampicina.

- . Bona penetració als biofilms.

- . Models experimentals, eficàcia superior a teicoplanina a soques Van B i a qualsevol AB comparador a soques Van A.

- . **Tractament alternatiu** de EI enterocòcica R glicopeptids:

Combinació Daptomicina +/- Gentamicina.

Sempre testar CMI de Daptomicina ($\leq 4\text{mg/L}$).

EU-CORE: registre Europeu multicèntric de pacients tractats amb Daptomicina (22 ep. EI enterocòcica, 73% curació).

A potential role for daptomycin in enterococcal infections: what is the evidence?

Rafael Cantón^{1,2*}, Patricia Ruiz-Garbajosa^{1,2}, Ricardo L. Chaves³ and Alan P. Johnson⁴

¹*Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal and Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, Spain;* ²*CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, Spain;* ³*Novartis Pharma AG, Novartis Campus, CH-4056 Basel, Switzerland;* ⁴*Department of Healthcare-Associated Infection and Antimicrobial Resistance, Health Protection Agency Centre for Infections, London NW9 5EQ, UK*

*Corresponding author. Tel: +34-91-336-8330; Fax: +34-91-336-8809; E-mail: rcanton.hrc@salud.madrid.org

Nosocomial infections caused by enterococci present a challenge for clinicians because treatment options are often limited due to the widespread occurrence of strains resistant to multiple antibiotics, including vancomycin. Daptomycin is a first-in-class cyclic lipopeptide that has proven efficacy for the treatment of Gram-positive infections. Although methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* has been the most prominent target in the clinical development of daptomycin, this agent has demonstrated potent bactericidal activity in enterococcal infection models and has been used for the treatment of enterococcal infections in humans. In recent years, large-scale susceptibility studies have shown that daptomycin is active against >98% of enterococci tested, irrespective of their susceptibility to other antibacterial agents. This lack of cross-resistance reflects the fact that daptomycin has a mode of action distinct from those of other antibiotics, including glycopeptides. While there are limited data available from randomized controlled trials, extensive clinical experience with daptomycin in enterococcal infections (including bacteraemia, endocarditis, skin and soft tissue infections, bone and joint infections and urinary tract infections) has been reported. This growing body of evidence provides useful insights regarding the efficacy of daptomycin against enterococci in clinical settings.

Keywords: Gram-positive bacteria, cyclic lipopeptide antibiotics, nosocomial infections, vancomycin resistance

Amb CMI \leq 4mg/L, Daptomicina és activa enfront de > 98% de les soques de enterococ testades independentment de la seva S a altres AB. Informació derivada de case reports. Són necessaris estudis randomitzats.

Table 3. Case reports of endocarditis due to vancomycin-resistant enterococci treated with daptomycin

Patient		Underlying conditions	Dose (mg/kg)	Pathogen (all VAN-resistant)	Concomitant antibiotics	Prior antibiotics	Outcome	Reference
age	sex							
64	F	haemodialysis, prosthetic valve	6	<i>Enterococcus</i> spp. ^a	TOB	none	died	66 ^b
51	M	not reported	6	<i>Enterococcus</i> spp. ^a	AMK	VAN	died	66 ^b
25	F	SLE, ESRD	8	<i>E. faecium</i>	GEN, RIF	LZD	died	103
62	M	diabetes, coronary and peripheral arterial disease, ESRD	6	<i>E. faecium</i>	TGC	VAN, LZD, MEM, FLC	recovered	104
60	M	diabetes	6/8 ^c	<i>E. faecium</i>	AMP, GEN	FEP, VAN	recovered	78
13	M	GVHD, pancreatitis	6/8 ^c	<i>E. faecium</i>	NR	VAN, MEM, GEN	died	105
70	M	renal failure (receiving haemodialysis)	6/8 ^c	<i>E. faecium</i>	GEN, DOX	LZD	failure	106

AMK, amikacin; AMP, ampicillin; DOX, doxycycline; ESRD, end-stage renal disease; F, female; FEP, cefepime; FLC, fluconazole; GEN, gentamicin; GVHD, graft-versus-host disease; LZD, linezolid; M, male; MEM, meropenem; NR, not reported; RIF, rifampicin; SLE, systemic lupus erythematosus; TGC, tigecycline; TOB, tobramycin; VAN, vancomycin.

^aSpecies not stated.

^bPatients who were included in a CORE analysis.

^cInitial dose of 6 mg/kg increased to 8 mg/kg.

ENDOCARDITIS ESTAFILOCÒCICA

Recomanacions terapèutiques generals

***S. aureus* meticilin S (MSSA)**

VÀLVULA NATIVA

Cloxacil.lina 2g/4h ev x 4-6 set.

+/-

Gentamicina 1mg/kg/d ev x8h (3d).

VÀLVULA PROTÈSICA

Cloxa 2g/4h ev + Rifa 300mg/8h vo x 6set.

+

Gentamicina 1mg/kg/d ev x8h x 2set.

★Rifa: post-posar inicialment, quan carga bacteriana és elevada i possible R.

-Tractaments alternatius:

Dapto + Cloxa ; Dapto + Fosfomicina

VÀLVULES DRETES: Cloxa 2g/4h ev +/-Genta 1mg/kg/d ev x8h x 2set.

Exclusió pauta curta: febre>7d,vegetació>2cm, VIH, complicacions intra-extracardíaques.

-Al.lèrgia a Peni: Cefalosp 1^a G/Vancomicina/ Daptomicina.

ENDOCARDITIS ESTAFILOCÒCICA

Recomanacions terapèutiques generals

S.aureus meticilin R (MRSA)

VÀLVULA NATIVA

Daptomicina 10-12mg/kg/d ev x 4-6set.

ò

Vancomicina 15mg/kg/d x 12h ev x 4-6set.

+/-

Gentamicina 1mg/kg/d ev x8h (3d).

- Vall Vanco 15mg/L.
- CMI Vanco >1mg/L, utilitzar Daptomicina.

VÀLVULA PROTÈSICA

Daptomicina 10-12mg/kg/d ev x 6set.

ò

Vancomicina 15mg/kg/d ev x 12h x 6set.

+

Rifampicina 300mg/8h vo x 6set.

+

Gentamicina 1mg/kg/d ev x8h x 2set.

-Alternativa: Dapto+Fosfomicina

VISA-heteroVISA: Daptomicina, nous β lact (quinu-dalfo), β lact+Linezolid.

ENDOCARDITIS ESTAFILOCÒCICA (MRSA)

Consideracions al tractament AB

-Augment de la incidència de bacterièmia/endocarditis per MRSA (cateters, manipulacions endovasculars); >25% soques nosocomials de *S. Aureus*.
MRSA adquirit a la comunitat a pacients hospitalitzats.

-*S. Aureus*, desenvolupa mutacions de R fàcilment sota pressió antibiòtica, augment de la CMI a Vanco (i també a Dapto) després de tractaments amb glicopèptids.
Augmenta la prevalença de soques R en el temps. Necessitam nous Abs.

-CMI a Vanco, condiciona l'estrategia terapèutica, petits canvis repercuteixen a l'eficàcia i mortalitat , inclus dintre del rang considerat sensible.
CMI 1-2 mg/L, sensibilitat reduïda; **CMI > 1mg/L subòptima.**

-Només Vanco de primera elecció quan CMI \leq 1mg/L, en absència de potencial nefrotoxicitat.

RECOMANACIONS TRACTAMENT DE EI-MRSA

-**CMI a la Vancomicina i tipus de vàlvula** afectada, condicionen el tractament antimicrobià

-EI VÀLVULES DRETES:

- Tractament **de elecció**: **Daptomicina** 6mg/kg/d, CMI 2mg/L; C III.
- Tractament **alternatiu**: **Vancomicina** 30mg/kg/d, CMI \leq 1mg/L; C III.

A favor del ús de la Daptomicina



-Estudi aleatoritzat, de no inferioritat de Dapto vs. Vanco a EIVD, curació 50%.
Mostra petita de 15 episodis EI.

Fowler et al. New Engl J Med-2006.

-Estudi experimental, Dapto (CMI 2mg/L) superior a Vanco EIVD.

Marco et al. AAC-2008.

RECOMANACIONS TRACTAMENT EI-MRSA

-EI VÀLVULES ESQUERRES:

-En general, Daptomicina i Vancomicina presenten poca eficàcia, tenim poca informació de la Daptomicina a les VP.

-Com es pot millorar?

Si augmentam dosi de Vancomicina \longrightarrow nefrotoxicitat.

Combinant Vanco+ Genta + Rifampicina \longrightarrow no sembla minvar la mortalitat.

Combinació Vanco + Linezolid \longrightarrow indiferent ò antagònica, D III.

-Estudis experimentals i encoratjadora experiència clínica:

sinergia de Daptomicina + Quinupristina-Dalfopristina (no experiència d'ús)....

-Es pot recomanar:

EI MRSA CMI \leq 1mg/L; Vancomicina.

EI MRSA CMI $>$ 1mg/L; Daptomicina 10mg/kg/d; C III.

ENDOCARDITIS PER MRSA

Tractaments alternatius

-Fosfomicina + β lactàmic. Sinergia in vivo/ in vitro.

Fosfomicina 2g/6h + Imipenem 1g/6h ev.

Estudi de EI experimental amb CMI Vanco 2mg/L; combinació bactericida in vitro i superior a Vanco in vivo.

García de la María et al. AAC-2003.

-Daptomicina + Fosfomicina. Sinèrgic i bactericida ?.

Actuen a diferents nivells de la paret cel.lular bacteriana.

Adaptar la dosi de fosfomicina a CMI: 4-8 mg/L (2g/6h).

16-32 mg/L (200 -300mg/7kg/d x8h).

Estudi de tres casos EI (1VP-MSSA/ 2 VN-MRSA), èxit terapèutic de la combinació:
Daptomicina 10mg/kg/d + Fosfomicina 2g/6h durant 6 setmanes.

Miró JM et al. AAC-2012.

Registre EU-CORE: Dapto 6mg/kg/d. a fracàs terapèutic de EI. Majoria de pacients amb afectació valvular esquerra.

Dohmen et al. JAC-2012.

ENDOCARDITIS ESTAFILOCÒCICA

Paper de la Daptomicina

- Lipopèptid actiu enfront del 100% de soques de *S. aureus* amb CMI 0,5mg/L. Bactericida d'acció ràpida i activitat a nivell dels biofilms.
- A soques amb S intermitja a Vanco (CMI 4-8mg/L), pot augmentar discretament la CMI a la Dapto, però no es modifica l'efecte bactericida.
- La majoria d'associacions amb β lactàmics i fosfomicina són sinèrgiques.
- EIVN- MRSA ò MSSA amb al.lèrgia a β lactàmics, es pot plantejar:
Dapto 10mg/kg/d + Fosfomicina ò Genta segons S de la soca i risc nefrotòxic.
- EIVP: afegir Rifampicina a la pauta anterior.
- El esquerra MSSA: considerar afegir Dapto a Cloxa quan,
CMI Vanco > 1mg/L, sepsis greu, bacterièmia > 7d, toxicitat renal (Cl < 50ml).

Article Miró JM et al.
Dapto + Fosfomicina

Daptomycin for the treatment of infective endocarditis: results from a European registry

Pascal M. Dohmen^{1*}, Achyut Guleri², Alessandro Capone³, Riccardo Utili⁴, R. Andrew Seaton⁵, Víctor José González-Ramallo⁶, Rashidkhan Pathan⁷, Markus Heep⁷ and Ricardo L. Chaves⁷

¹Department of Cardiovascular Surgery, Charité Hospital, Medical University Berlin, Berlin, Germany; ²Department of Clinical Microbiology, Lancashire Cardiac Centre, Blackpool Teaching Hospitals, Blackpool, UK; ³II Division Infectious Diseases, National Institute for Infectious Diseases, 'L. Spallanzani', Rome, Italy; ⁴Unit of Infectious and Transplant Medicine, Second University of Naples, Monaldi Hospital, Naples, Italy; ⁵Department of Infectious Diseases and General Medicine, Brownlee Centre, Gartnavel General Hospital, Glasgow, Scotland, UK; ⁶Hospital at Home Unit, Gregorio Marañón Hospital, Madrid, Spain; ⁷Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland

*Corresponding author. Present address: Department of Cardiac Surgery, Heart Centre Leipzig, University of Leipzig, Struempellstrasse 39, D-04289 Leipzig, Germany. Tel: +49-341-865-251001; Fax: +49-341-865-1452; E-mail: pascal.dohmen@yahoo.de

Received 20 September 2012; returned 30 September 2012; revised 23 October 2012; accepted 28 October 2012

Objectives: Infective endocarditis (IE) is a complex infection associated with high mortality. Daptomycin, a cyclic lipopeptide antibiotic highly active against Gram-positive bacteria, has recently been incorporated into IE treatment guidelines. This retrospective analysis provides insights into the use of daptomycin in IE in the European Cubicin[®] Outcomes Registry Experience (EU-CORESM) between 2006 and 2010.

Patients and methods: Three hundred and seventy-eight (10%) of 3621 enrolled patients received daptomycin for treatment of IE. Two hundred and fifty-nine (69%) had left-sided IE (LIE) and 182 patients (48%) underwent concomitant surgery.

Results: *Staphylococcus aureus* was the most frequently identified pathogen ($n=92$; methicillin susceptible, $n=50$) and daptomycin was used empirically in 134 patients. Among cases of second-line therapy ($n=312$), the most common reason for switching to daptomycin was failure of the previous regimen (including glycopeptides and penicillins). Daptomycin was administered at 6 mg/kg in 224 patients and at ≥ 8 mg/kg in 72 patients. Clinical success rates were 80% overall, 91% for right-sided IE (RIE) and 76% for LIE, with similar rates seen for infections caused by methicillin-susceptible *S. aureus* (84%) and methicillin-resistant *S. aureus* (81%). The clinical success rate in patients treated with ≥ 8 mg/kg daptomycin was 90% [$n=72$ (RIE, 91%; LIE, 89%)]. No new safety signals were observed.

Conclusions: In patients with IE registered in EU-CORE, daptomycin was most frequently used as second-line treatment after treatment failure. The majority of patients had LIE and most commonly received daptomycin for the treatment of staphylococcal infections. Clinical success was high in this difficult-to-treat population. The role of doses ≥ 8 mg/kg per day in the empirical treatment of IE deserves further investigation.

Keywords: *Staphylococcus aureus*, lipopeptides, Gram-positive infections, clinical success

EU-CORE; 2006-2010: 312 pacs. EI; vàlvules esqu. 69%.Dapto de segona línia; 6mg/kg/d a 224 pacs. Èxit al 76% de casos (MSSA/ MRSA).

ENDOCARDITIS ESTAFILOCÒCICA

Paper del Linezolid

Linezolid:

-Oxazolinidona. Bacteriostàtic pel 100% MSSA/MRSA. CMI 2mg/L(600mg/12h).
Si CMI 4mg/L, augmentar dosi a 600mg/8h; associar altre AB actiu.

Possible sinergia amb carbapenems, Fosfomicina, Daptomicina (estudis experimentals).

-Tractament alternatiu per EI –MRSA (també a enterococ multiR), intolerancia als glicopeptids; bacteriemia persistent per fracàs de pautes prèvies.

-Experiencia clínica derivada de petites sèries de EI per cocos gram +.

Tascini et al; Lauridsen et al.Mancino P. , Scan J Infect Dis-2008.

-Us en monoteràpia oral ?.

Colli et al; Ann Thorac Surg-2007.

Article Lauridsen, Tascini

Early Switch From Vancomycin to Oral Linezolid for Treatment of Gram-Positive Heart Valve Endocarditis

Andrea Colli, MD, Riccardo Campodonico, MD, and Tiziano Gherli, MD

Department of Cardiac Surgery, University of Parma, Parma, Italy

Background. Patients with complicated gram-positive endocarditis are usually treated with a combination of surgical procedure and long-term antibiotic therapy with intravenous vancomycin. However, oral linezolid offers the potential for an early switch from intravenous vancomycin to oral linezolid therapy.

Methods. We conducted a retrospective study from February 2002 to August 2005 to determine the potential for early switch from intravenous vancomycin to oral linezolid in patients surgically treated for a left-sided active gram-positive endocarditis.

Results. Fourteen patients were identified; average age was 52 ± 16 years. There were 10 (85%) and 2 (15%) cases of native and prosthetic valve endocarditis, respectively. Patients were operated on 3 to 10 days after diagnosis.

There were no cases of operative mortality. Mean follow-up was 20.8 ± 7.0 months. Two (14%) patients died of noncardiac causes during follow-up. The mean intensive care unit length of stay was 3.1 ± 2.3 days, and mean hospital length of stay was 10.5 ± 3.4 days. No cases of recurrent endocarditis or periprosthetic leakage were observed.

Conclusions. The combination of aggressive surgical treatment and the early switch from intravenous vancomycin to oral linezolid for treatment of active gram-positive heart valve endocarditis is safe and effective, and reduces infection relapses, vancomycin use, hospital length of stay, and economic costs.

(Ann Thorac Surg 2007;84:87–91)

© 2007 by The Society of Thoracic Surgeons

-Estudi retrospectiu. Linezolid, tractament de continuació post-recanvi valvular, 14 pac. El per CGP; > 85% hemos + abans de cirurgia, 60% MRSA amb CMI Vanco>2mg/L, 30% *S. viridans* PeniR, 15% enterococs multiR. Seguiment 20+/-7m. No recurrències ni mort d'origen cardíac.



SHORT COMMUNICATION

Methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) endocarditis treated with linezolid

PAOLA MANCINO, CLAUDIO UCCIFERRI, KATIA FALASCA, ELIGIO PIZZIGALLO & JACOPO VECCHIET

From the Clinic of Infectious Diseases, Centre of Excellence on Ageing, University 'G. d'Annunzio' School of Medicine, Chieti-Pescara, Italy

Abstract

Linezolid is not yet recognized as a standard therapy for infective endocarditis but its use becomes a necessity when infection is due to multidrug-resistant microorganisms. This report describes 1 patient with endocarditis treated with linezolid and 45 similar cases from the medical literature.

-Comunicació breu. Revisió de 45 casos de la literatura: fracàs previ, efectes adversos, teràpia parenteral impossible. Curació del 71,7% (8,5 mesos de seguiment).