

# AVANCES EN TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO: CEFTAROLINA Y DALVABANCINA

**II Jornadas de Endocarditis Infecciosa**  
Hospital Clínico de San Carlos

---

17 de Mayo de 2018

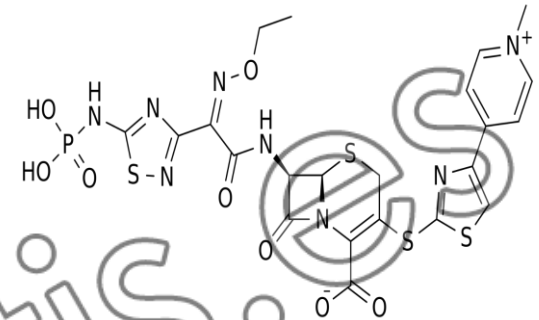
Dra. Cristina Sarriá Cepeda  
Infecciosas  
Hospital de La Princesa

# Antibioterapia Endocarditis Infecciosa

## Propiedades de los antibióticos

- Espectro adecuado
- Bactericida
- Parenteral
- Difusión en vegetaciones y biocapa
- Estudios modelos animales
- Estudios clínicos bacteriemia/endocarditis
- Seguridad

# Ceftarolina

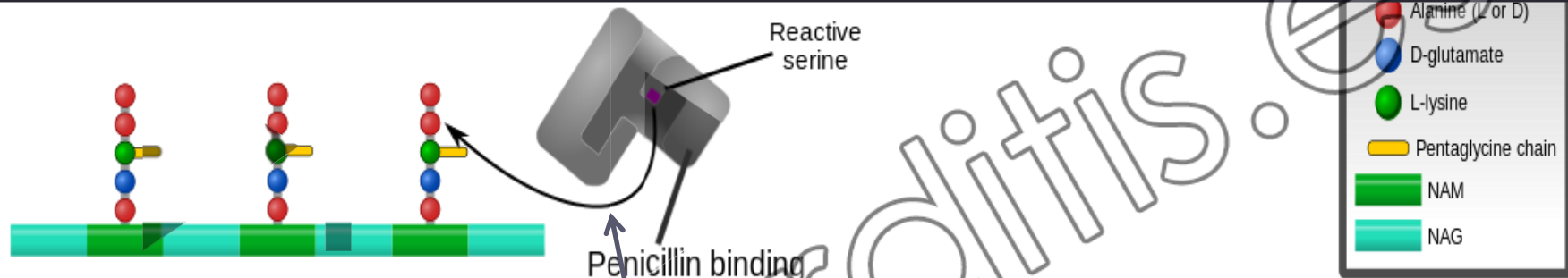


- Cefalosporina de 5<sup>a</sup> generación. Bactericida
- Actividad en grampositivos
  - Estafilococos: **SASM, SARM, VISA, hVISA, SARV, SA efecto inóculo a cefazolina, SCN**
  - Streptococos: **Viridans, Betahemolíticos**
  - ***S. pneumoniae* R**
  - Enterococcus faecalis resistentes a vancomicina\*
- Inhibe la formación biocapa a concentraciones CIM, pero a concentraciones subinhibitorias algunas cepas aumentan su formación
- Dosificación 600 mg/ 12-8 horas iv.

Actúa sobre la pared bacteriana, inhibiendo la síntesis proteica mediante la unión a las PBPS.

Gran afinidad por la PBP2a de SARM y por las 6 PBS de neumococo especialmente PBP1a, 2x, 2b.

1

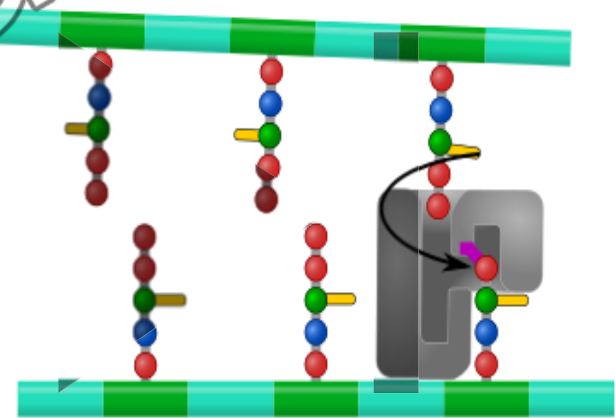
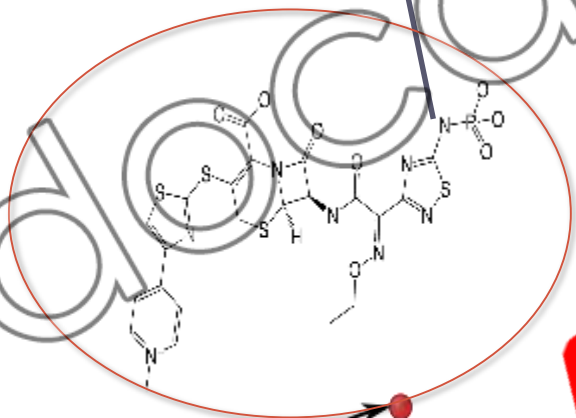


Penicillin binding protein

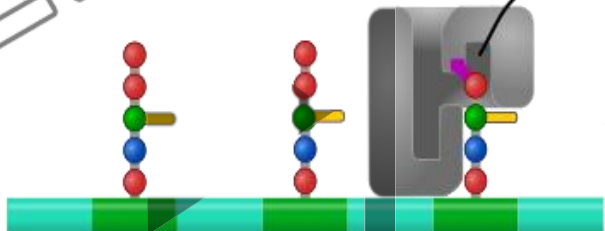
Reactive serine

- Alanine (L or D)
- D-glutamate
- L-lysine
- Pentaglycine chain
- NAM
- NAG

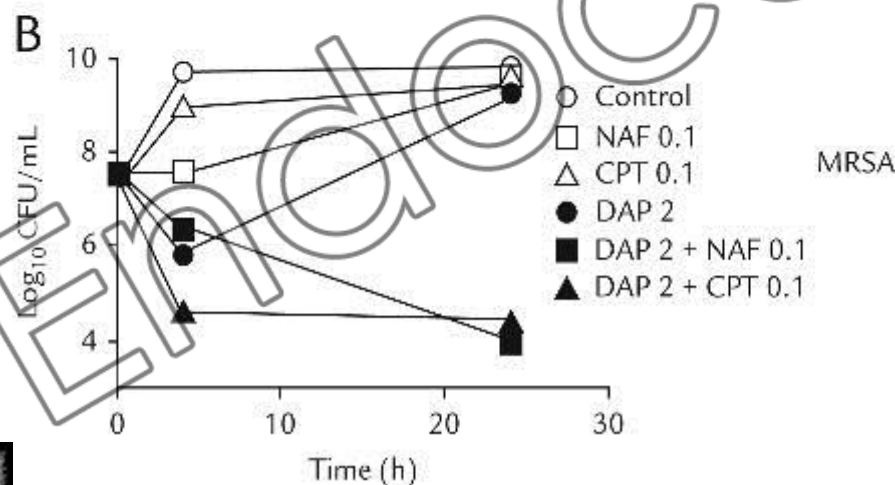
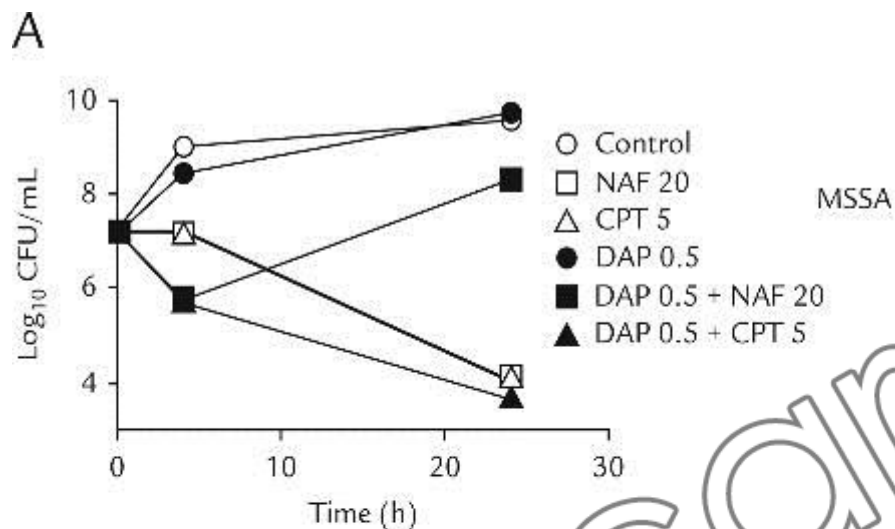
3



2



# Antimicrobial Salvage Therapy for Persistent Staphylococcal Bacteremia Using Daptomycin Plus Ceftaroline



- CET incrementa en 7 veces la unión de DAP a la membrana celular
- Incrementa la actividad de los péptidos catiónicos antimicrobianos del s. inmune

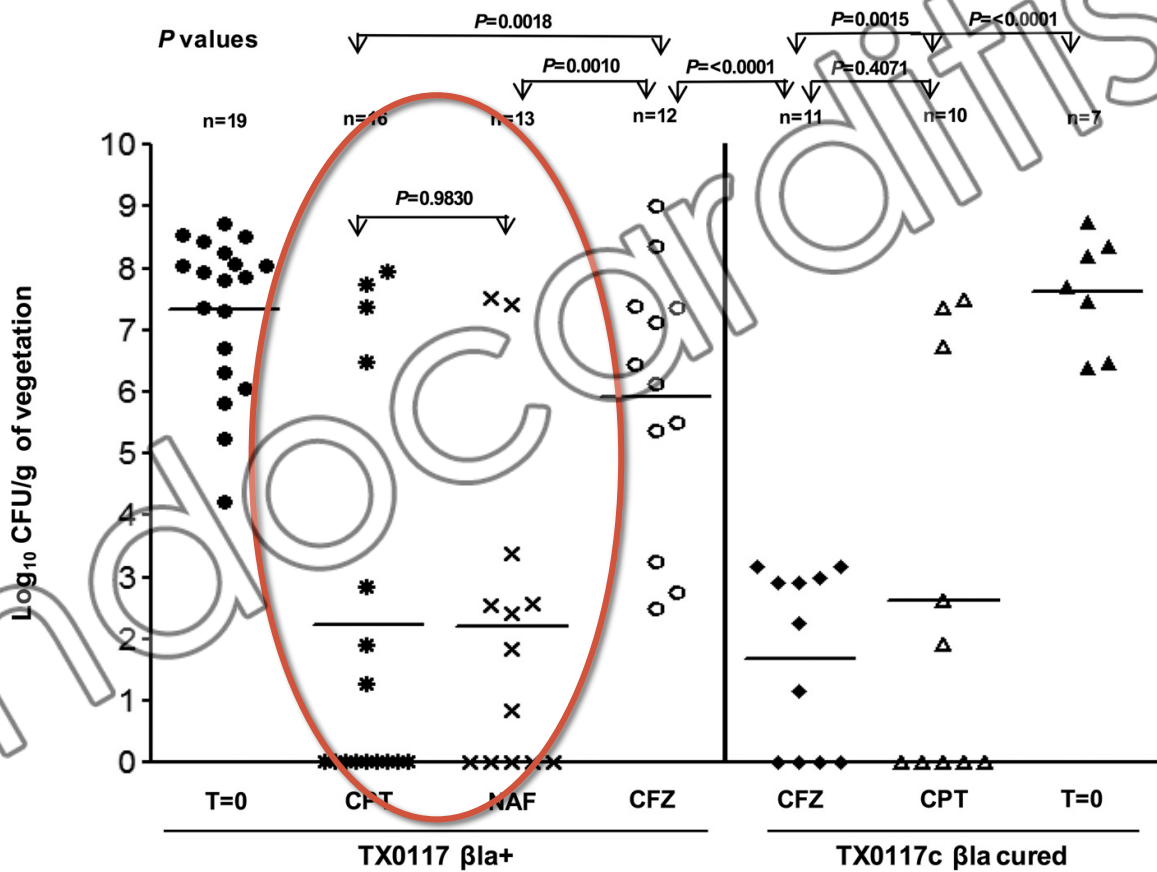


## Resultados de la Ceftarolina en el modelo animal de endocarditis del conejo por *Estafilococo aureus*

Rama de tratamiento	SASM	SARM	GISA
Controles	9,63 ± 0,80 (0/8) <sup>b</sup>	8,80 ± 0,33 (0/10) <sup>b</sup>	8,51 ± 0,39 (0/8) <sup>b</sup>
Ceftarolina	≤ 2,44 ± 0,27 (8/8) <sup>b</sup>	≤ 2,59 ± 0,12 (8/8) <sup>b</sup>	≤ 2,48 ± 0,12 (8/8) <sup>b</sup>
Daptomicina	3,85 ± 2,43 (5/8) <sup>b</sup>	3,52 ± 1,98 (4/7) <sup>b</sup>	≤ 2,57 ± 0,31 (8/8) <sup>b</sup>
Tigeciclina	6,89 ± 1,83 (0/6) <sup>b</sup>	7,11 ± 1,18 (0/5) <sup>b</sup>	7,20 ± 1,27 (0/6) <sup>b</sup>
Vancomicina	-	2,7 ± 0,8 (4/6) <sup>c,d</sup>	6,7 ± 0,4 (0/5) <sup>c,e</sup>
Linezolid	-	7,1 ± 0,6 (0/7) <sup>c</sup>	6,9 ± 0,4 (0/8) <sup>c</sup>

Ceftarolina esterilizó todas las vegetaciones

# Ceftarolina es eficaz en el *S aureus* con efecto inóculo a cefazolina en el modelo experimental de endocarditis en ratas



# Ceftarolina en tto de bacteriemia y/o EI

**Table 1.** Summary of Retrospective Studies of Ceftaroline<sup>a</sup>

Ref.	n	No. Patients With Bacteremia			Median Duration of Previous Therapy, Days (Range)	No. (%) Patients	
		MRSA	MSSA	Endocarditis		Clinical Success	High Dosage Any Time During Therapy <sup>b</sup>
17	148	123	10	33 <sup>c</sup>	6 (3–11)	101 (78) <sup>d</sup>	37 (30)
18	29	29	0	15	... <sup>e</sup>	9 (31)	29 (100)
41	5	5	0	5	3 (2–20)	3 (60)	3 (60)
42	6	6	0	3	12.5 (8–22)	5 (83)	5 (83)
43	8	5	0	4	13 (5–42)	5 (63)	6 (75)
44	16	16	0	4	5 (0–88)	13 (81)	3 (19)
45	26	22	2	14	10 (2–20) <sup>f</sup>	...	5 (19)
47	31	31	0	9	8 (1–29)	23 (74)	12 (39)
48	48	32	16	...	...	28 (58)	...

<sup>a</sup>MRSA = methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MSSA = methicillin-susceptible *S. aureus*.

<sup>b</sup>Doses over those recommended in the package insert.

<sup>c</sup>Information for the 133 patients with data on source of bacteremia.

<sup>d</sup>Only 129 of 133 patients were clinically evaluable.

<sup>e</sup>Not reported.

<sup>f</sup>Available for 24 of 26 patients.

- Principalmente en Estafilococo SARM
- Utilizó en rescate en 2<sup>o</sup>-4<sup>o</sup> línea por fracaso
- Tasa de éxito elevada



	Kaye n=38	Tattevin N=8	Sakoulas N=14	Polenakovik n=10
- SARM	76%	5 (62%)	10 (76%)	100%
- SCN	11%	3 (37%)	2 15%	
- SASM	5%		1	
<b>Localización</b>				
- ITVD	16 (42 %)	4 EVP (50%)	13 EII	3 EII
- ADVP	13 (34%)	2 MCP	1 EID	6 EID
- Nativa	6 (16%)	3 EVN (37%)		3 DAI
<b>TTO previo</b>	95%	100%	100%	100%
- Vanco	79%	50%		
- Dapto		62%		
- Fracaso		5 (62%)	100%	100%
- Toxicidad		3 (37%)		
<b>TTO combi</b>	50%	37%	100%	70%
- Dapto	26%	25%	100%	28%
<b>Duración HC+ (días)</b>		0,8 (0-7)	2.9 (1-6)	4.1 (1-7)
<b>N /éxito SARM</b>	24/29 (83%)	5/8 (62%)	11/14 (78%)	9/10 (90%)

# Perfil de seguridad

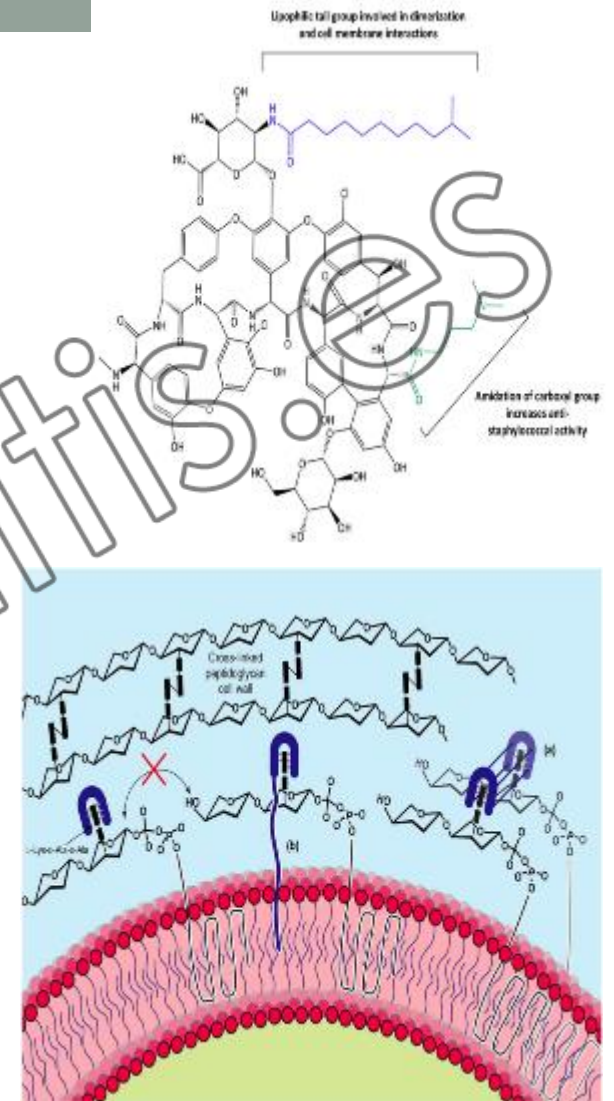
- Cefalea, insomnio
- Diarrea
- Rash
- Neumonía eosinófila
- Hematológicos: Coombs directo + 10%, anemia, **neutropenia**, eosinofilia

# Conclusiones

- Ceftarolina es un fármaco bien tolerado y con una alta tasa de respuesta en el tto de rescate de las EIP por SARM
- El efecto sinérgico con daptomicina hace recomendable el tratamiento combinado para mejorar eficacia y evitar resistencias
- Los datos actuales son limitados pero favorables, aunque no permiten comparar su eficacia con otros antibióticos.

# Dalbavancina

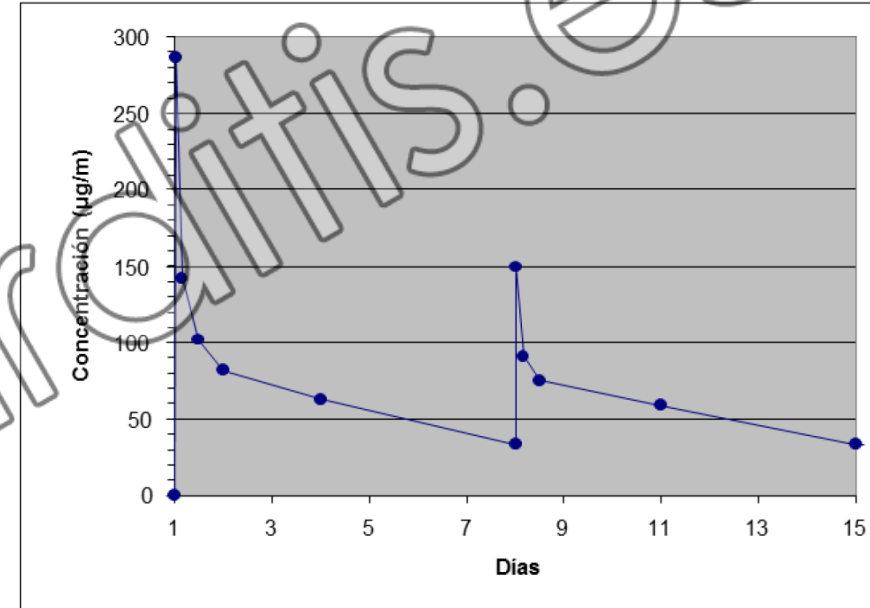
- Lipoglicopéptido sintético estructuralmente relacionado con teicoplanina.
- Bactericida lento
- Actúa pared celular bacteriana:  
La cadena lipídica se ancla a la membrana y produce una inhibición de la síntesis del peptidoglicano más duradera que la vancomicina
- Activo en las biocapas de SARM y SERM



# ESPECTRO

- Estafilococos: SCN, SASM, SARM, R  $\epsilon$  daptomicina, tigeciclina y linezolid
- Streptococos viridans, betahemolítico
- Enterococos
- Actividad
  - Limitada VISA, hVISA
  - Ausente: SA y enterococos R Van A

Actividad in vitro superior a la vancomicina en la mayoría de los patógenos



Dosificación 1000 mg seguida de 500 mg a la semana o 1500 mg iv dosis única

## Resultados de la Dalbavancina en el modelo animal de endocarditis

Rama de tto	SARM Log ufc (n/n. esterilizados)	VISA Log ufc (n/n. esterilizados)	S. Epidermidis Log ufc (n/n. esterilizados)	S. Aureus Log ufc (n/n. esterilizados)
Control	9.1 □ ± 1.3 (0/17)	9.4 □ ±1.1 (0/15) □	6.3 ± 2.2 (0/11)	9.4 □ ±1.1 (0/15)
Dalbavancina 10 mg/kg q.d i.v., 4 days DAL 40 mg/kg i.v., single dose	5.6 ± □ 1.6 (0/7) 7.0 □ ±1.4 (0/8)	5.5 □ 2.1 ± (1/10) 6.9 □ 2.1 ± (0/10)	3.5 ± 1.8 (5/11)b	3.7. ±2.2 (4/11)b
Vancomicina 100 mg/kg qbid bid.im.			2.4 ± 1.2 (6/12)	4.1. ± 2.2 (2 /10)
Teicoplanina 40 mg/kg bid i.v.,			3.4 ± 1.2 (9/11)	6.1. ± 2.1 (0/8)

b. 2.5 mg/kg q.d i.v.,

Eficacia menor con dosis única que con la diaria  
Dalbavancina esterilizó 36% las vegetaciones

# Efficacy and Safety of Weekly Dalbavancin Therapy for Catheter-Related Bloodstream Infection Caused by Gram-Positive Pathogens

Issam Raad,<sup>1</sup> Rabih Darouiche,<sup>2</sup> Jose Vazquez,<sup>3</sup> Arnold Lentnek,<sup>4</sup> Ray Hachem,<sup>1</sup> Hani Hanna,<sup>1</sup> Beth Goldstein,<sup>5</sup> Tim Henkel,<sup>5</sup> and Elyse Seltzer<sup>5</sup>

*Clin Infect Dis.* 2005

---

Fase II, aleatorizado, abierto, controlado, multicéntrico, infección asociada a catéter por patógenos Gram-positivo

Dalbavancina 1000 mg (d1)+500 mg (d8)

VS

Vancomicina x14 días

## CARACTERÍSTICAS PACIENTE

	Dalbavancin group	Vancomycin group
Study population		
ITT population	33	34
MicroITT population <sup>a</sup>	23 (70)	28 (82)
Evaluable population at EOT	17 (52)	21 (62)
Evaluable population at TOC	14 (42)	20 (59)
Demographic characteristic <sup>b</sup>		
No. of patients	23	28
Age, mean years (range)	54 (20–78)	58 (19–85)
Male sex	13 (57)	11 (39)
Probable CR-BSI	18 (78)	20 (71)
Definite CR-BSI	5 (22)	8 (29)
ICU stay during study <sup>c</sup>		
Yes	8 (24)	8 (24)
No	25 (76)	26 (76)



## PATÓGENOS AISLADOS

Type of isolate	No. (%) of isolates	
	Dalbavancin group <sup>a</sup> (n = 26)	Vancomycin group (n = 28)
<i>Staphylococcus aureus</i>		
All	11 (42.3)	12 (42.9)
MRSA <sup>b</sup>	5 (19.2)	9 (32.1)
CoNS	13 (50.0)	13 (46.4)
<i>Enterococcus faecalis</i>	2 (7.7)	3 (10.7)

## RESULTADOS

Population and visit, response	Dalbavancin group	Vancomycin group
microITT population at EOT		
Overall success	21/23 (91.3)	18/28 (64.3)
Clinical success	21/23 (91.3)	18/28 (64.3)
Microbiological success	22/23 (95.6)	26/28 (92.9)
microITT population at TOC		
Overall success <sup>a</sup>	20/23 (87.0) <sup>b</sup>	14/28 (50.0) <sup>c</sup>
By catheter status		
Retained at baseline	6/8 (75.0)	4/10 (40.0)
Removed at or before baseline	14/15 (93.3)	10/18 (55.6)
By catheter type		
Tunneled	6/7 (85.7)	5/5 (100.0)
Nontunneled	14/16 (87.5)	9/22 (41.0)
Clinical success	20/23 (87.0)	14/28 (50.0)
Microbiological success	22/23 (95.7)	22/28 (78.6)
Evaluable population at EOT		
Overall success	16/17 (94.12)	13/21 (61.9)
Clinical success	16/17 (94.12)	13/21 (61.9)
Microbiological success	17/17 (100.0)	20/21 (95.2)
Evaluable population at TOC		
Overall success	13/14 (92.9)	9/20 (45.0)
Clinical success	13/14 (92.9)	9/20 (45.0)
Microbiological success	14/14 (100.0)	16/20 (80.0)

P<0,05

## Dalbavancina en tto de bacteriemia y/o EI

- 63 pacientes
- 24 EI : EVP13 (45%), EVN 9 (31%), EEC 7 (24%)
- Microorganismos
  - Estafilococo: SCN 38%, MSSA 25%, SARM14%
  - Streptococo 9%
  - Enterococo 5%
- Tratamiento previo 96.8%
- Motivo utilización alta precoz 85.7%
- Días de tto previo 16 (6-30)
- Seguimiento 56 pacientes
  - 1 recaída EIVP por SCN
  - 1 muerte
  - 1 reingreso causas no infecciosas

## Dalvabacina en EI

	Tobudic N=27	Bouza N=7
- S Aureus	9	1 SARM
- SCN	5	2
- Streptococos	6	1
- E. Faecalis	4	2
- Otros	3	1
<b>Localización/Cirugía</b>		
- EVP	6/1	
- NVP	16/11	
- EEC	5/4	
- Tto previo	24 (88.9%)	6/7 (85.7 %)
- Inicio	3 (11.1%)	
<b>TTO previo sem. Media (rango)</b>	2.3 (1-5)	
<b>Motivo</b>		
- Acceso venoso	4	
- OPAT	23	
<b>Duración semanas Media (rango)</b>	6 (1-30)	
<b>N /éxito</b>	25/27(92.6%)	6/7 (85.7 %)

- Todos tenían HC – cuando se cambio a DALBA
- 1 fracaso por complicaciones de la Q
- 1 recaída en EEC con retirada incompleta
- Seguimiento 6 meses

# Perfil de seguridad

- Los EA más comunes son **nauseas, diarrea y cefalea**.
- La incidencia de reacciones relacionadas con la infusión <1%.
- Reacciones alérgicas 0,1-2.1%.
  - 1 reacción anafiláctica
- Infrecuente nefrotoxicidad

# Conclusiones

- Dalbavancina es un fármaco bien tolerado y aunque los datos son limitados, puede ser de utilidad en casos seleccionados en:
  - Tratamiento de consolidación de la endocarditis infecciosa, especialmente tras tratamiento quirúrgico
  - Tratamiento supresor en material protésico intravascular que no puede ser retirado
- No existen suficientes datos para recomendar dalvabancina en tratamiento de inicio de EI