



# Daptomycine et IOA(M)

Johan Courjon  
CHU de Nice, Infectiologie



Journée RésO IOA 25/5/18

## Plan

- Introduction
- Epidémiologie de la résistance à la pénicilline
- Mécanisme d'action et données essentielles de PK-PD
- Données de la littérature dans les IOA
  - Diffusion osseuse
  - Biofilm
  - Activité intra-ostéoblastique
  - Données cliniques d'efficacité et de tolérance
  - Dosages pharmacologique
  - Résistances
- Rappel d'un EI grave: Pneumonie à éosinophile
- Associations d'antibiotiques agissant sur la paroi bactérienne
- Ouverture / discussion: VANCO vs DAPTO et Quelle ATB probabiliste pour les IOAM ?

# Quel mode d'utilisation de la daptomycine ?

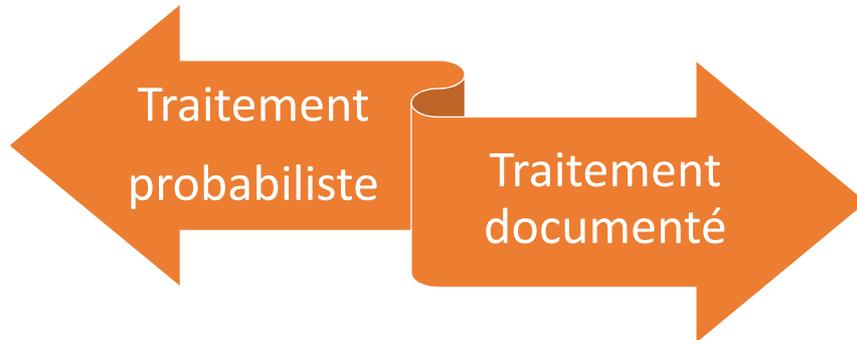
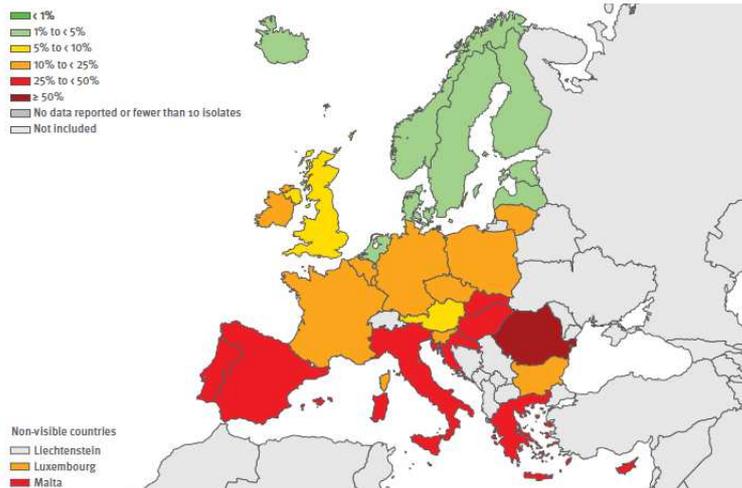


Figure 3.25. *Staphylococcus aureus*. Percentage (%) of Invasive Isolates with resistance to meticillin (MRSA), by country, EU/EEA countries, 2016



ECDC 2017

EU/EEA (population-weighted mean)	40968	18.1 (18-18)	40906	17.5 (17-18)	45360	16.9 (17-17)	56606	13.7 (13-14)	█	18.0 15.5 13.0	↓
France	5431	17.1 (16-18)	5484	17.4 (16-18)	5535	15.7 (15-17)	5578	13.8 (13-15)	█	18.0 16.0 14.0	↓

## Analysis of postoperative and hematogenous prosthetic joint-infection microbiological patterns in a large cohort

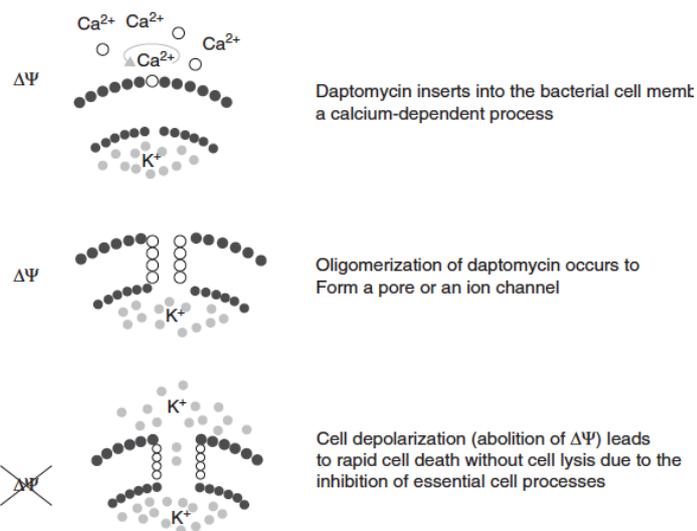


Valérie Zeller <sup>a,b,\*</sup>, Younes Kerroumi <sup>b</sup>, Vanina Meyssonier <sup>a,b</sup>, Beate Heym <sup>b,c</sup>, Marie-Astrid Metten <sup>d</sup>, Nicole Desplaces <sup>b,c</sup>, Simon Marmor <sup>b,e</sup>

Journal of Infection 76 (2018) 328–334

**Table 5**  
Microorganism isolated from 491 early and late-chronic postoperative prosthetic joint infections (PJIs).

Microorganism	Early-postoperative PJIs (n = 194)	Late-chronic PJIs (n = 297)	p
<i>Staphylococcus aureus</i>	111 (57)	180 (61)	NS
<i>S. aureus</i>	48 (25)	22 (7)	<0.001
Methicillin-susceptible <i>S. aureus</i>	35 (18)	17 (6)	<0.001
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i>	13 (7)	5 (2)	0.004
<i>S. epidermidis</i>	48 (25)	103 (35)	0.02
Methicillin-susceptible	2 (1)	16 (5)	0.03
Methicillin-resistant	46 (24)	87 (29)	NS
Other coagulase-negative staphylococci	5 (3)	40 (13)	<0.001



## Daptomycine: PK/PD

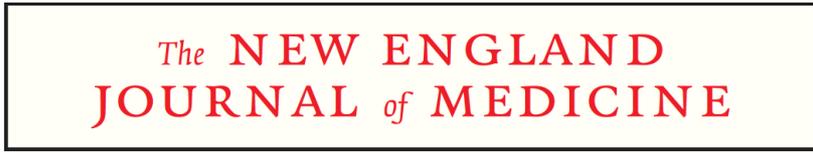
- Non absorbée, IV
- Demi-vie élimination 8-9h (une seule administration par jour)
- Liaison protéines (92%) de manière réversible et concentration indépendante
- Diffusion limitée au sérum et à l'espace extracellulaire
- Pas de diffusion dans le LCR
- Excrétion : par le rein 2/3 sous forme inchangée,
- Adaptation posologie si insuffisance rénale (dose toutes les 48h)
- Aucune inhibition/induction du cytochrome P450

## Daptomycine: PK/PD

- Activité **bactéricide** concentration dépendante
- Inhibition par le surfactant
- Paramètre Pk/Pd le mieux corrélé à activité: ASC/CMI et QI ( $C_{max}/CMI$ )
- Effet post antibiotique prolongé sur les bactéries à Gram positif
- La daptomycine a un faible potentiel d'induction ou de sélection de mutants bactériens résistants in vitro

## Daptomycine: Effets indésirables

- L'élévation des CPK ne semble pas être dose dépendante, véritable rhabdomyolyse rare
- Facteurs de risque:
  - $C_{min} > 24 \text{ mg/l}$
  - Traitement > 2 semaines
  - Obésité
  - Réversible à l'arrêt
- Case report: neuropathie périphérique et pneumonie à éosinophiles



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 17, 2006

VOL. 355 NO. 7

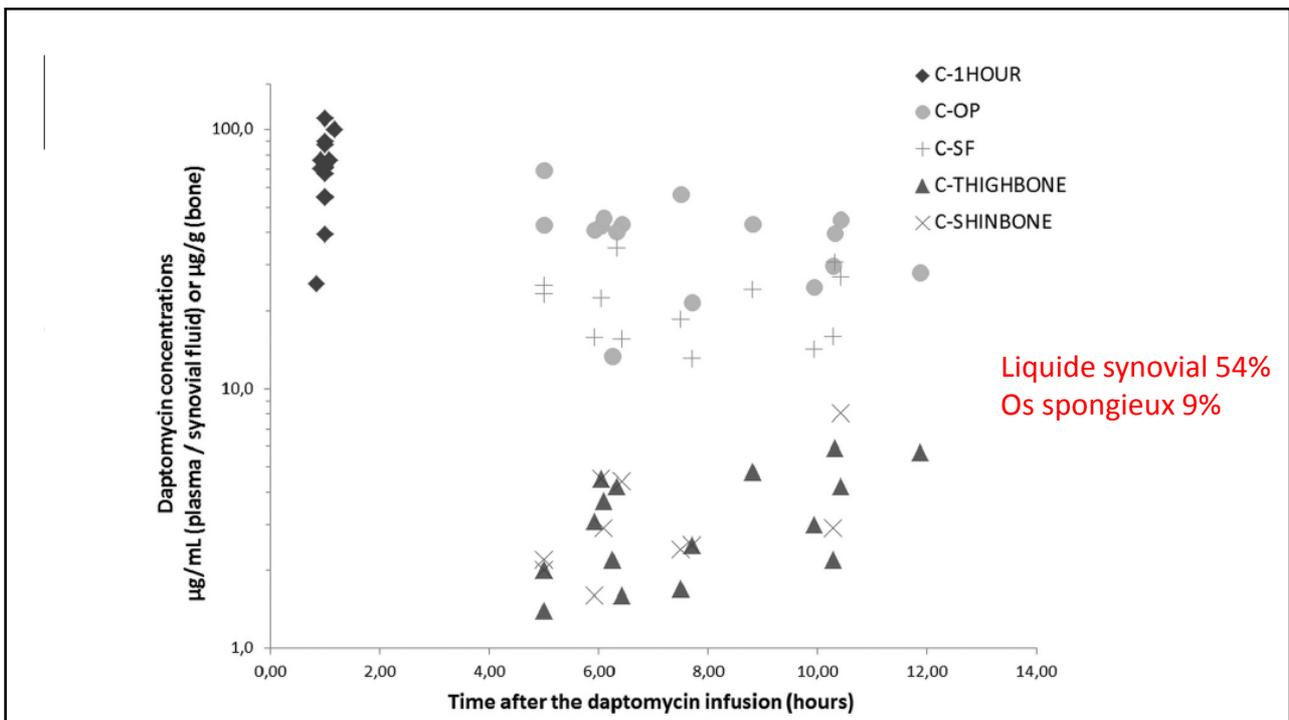
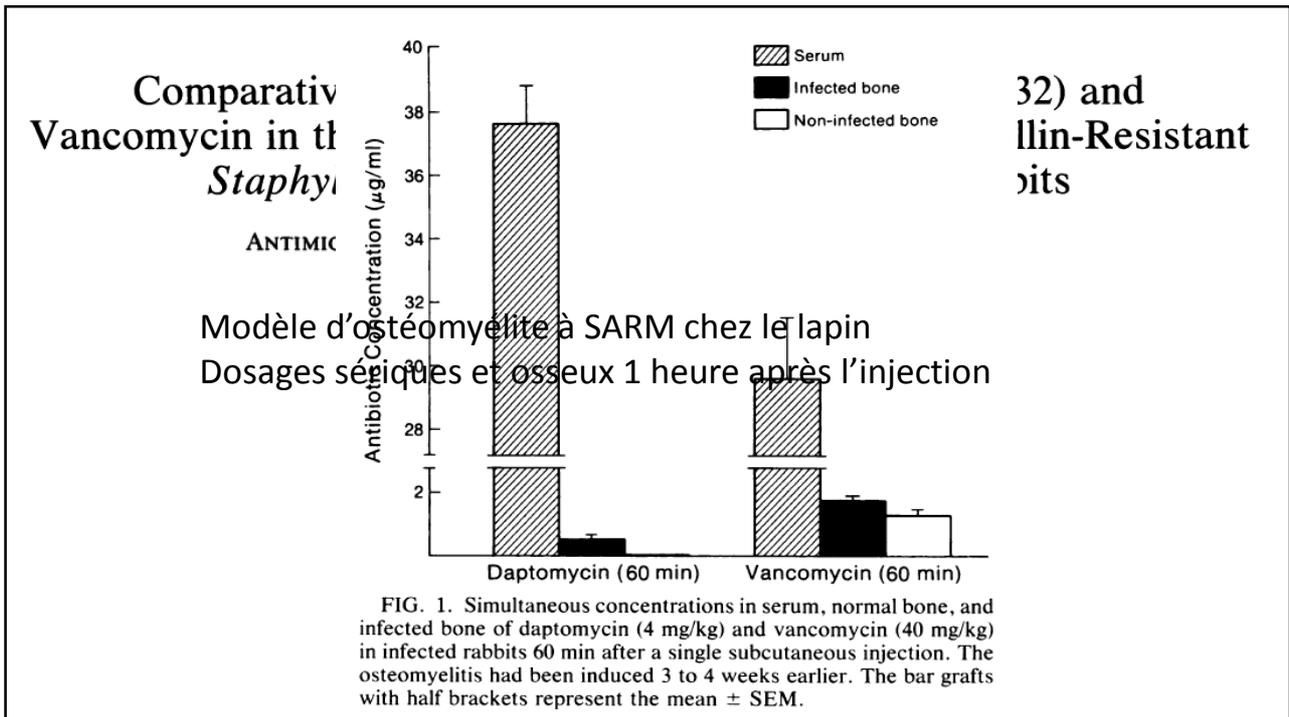
Daptomycin versus Standard Therapy for Bacteremia  
and Endocarditis Caused by *Staphylococcus aureus*

Dapto 6 mg/kg

Groupe Dapto (n=120), 44.2% de succès

19 échecs microbiologiques

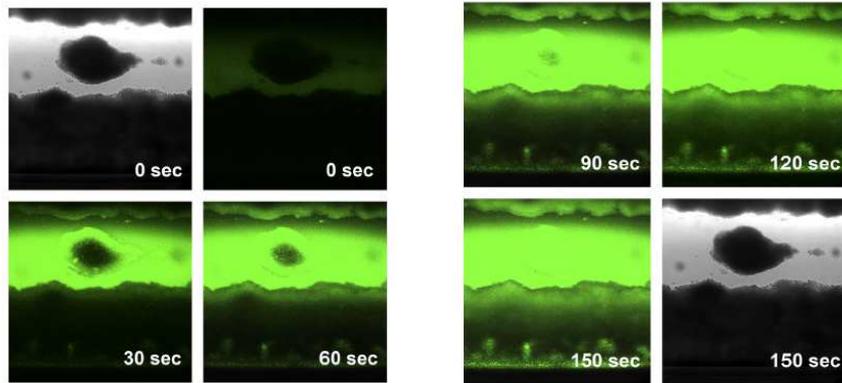
6/19 augmentation des CMI pour la Dapto: S → R



Antimicrobial Agents  
and Chemotherapy

**Daptomycin Rapidly Penetrates a  
*Staphylococcus epidermidis* Biofilm**

Philip S. Stewart, William M. Davison and Judith N. Steenbergen  
*Antimicrob. Agents Chemother.* 2009, 53(8):3505. DOI:  
10.1128/AAC.01728-08.  
Published Ahead of Print 18 May 2009.



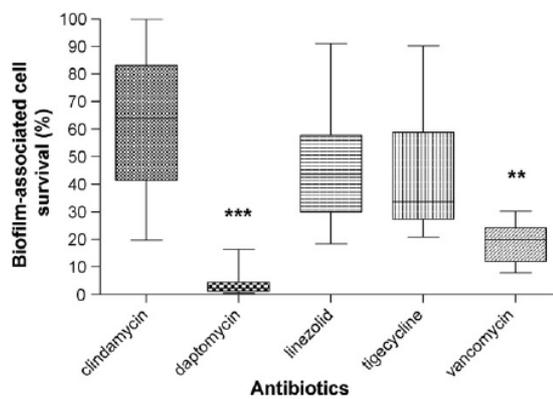
Concentration Dapto dans ce modèle: 40 mg/l à un débit de 1 ml/min

**International Journal of Antimicrobial Agents**

Short communication

Comparison of biofilm-associated cell survival following in vitro exposure of  
meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilms to the antibiotics  
clindamycin, daptomycin, linezolid, tigecycline and vancomycin

Karen Smith<sup>a</sup>, Ana Perez<sup>a</sup>, Gordon Ramage<sup>b,1</sup>,  
Curtis G. Gemmell<sup>c</sup>, Sue Lang<sup>a,\*,1</sup> (2009) 374–378



Concentration des  
antibiotiques: 64 mg/l

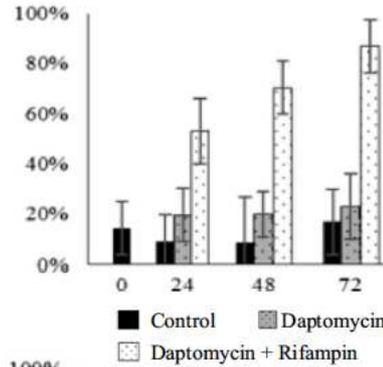
# New Insight into Daptomycin Bioavailability and Localization in *Staphylococcus aureus* Biofilms by Dynamic Fluorescence Imaging

Rym Boudjemaa,<sup>a</sup> Romain Briandet,<sup>b</sup> Matthieu Revest,<sup>c,d</sup> Cédric Jacqueline,<sup>d</sup> Jocelyne Caillon,<sup>d</sup> Marie-Pierre Fontaine-Aupart,<sup>a</sup> Karine Steenkeste<sup>a</sup>

August 2016 Volume 60 Number 8

Modèle de biofilm  
Pénétration également très rapide

Activité sur phase stationnaire:  
A 20 mg/l : inefficacité en monothérapie  
A 100 mg/l : efficace...  
Efficace avec RFP



## Efficacy of Daptomycin in Implant-Associated Infection Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Importance of Combination with Rifampin<sup>∇</sup>

Anne-Kathrin John,<sup>1</sup> Daniela Baldoni,<sup>1</sup> Manuel Haschke,<sup>2</sup> Katharina Rentsch,<sup>3</sup> Patrick Schaerli,<sup>4</sup> Werner Zimmerli,<sup>5</sup> and Andrej Trampuz<sup>1,6\*</sup>

*Antimicrob. Agents Chemother.* 2009, 53(7):2719.

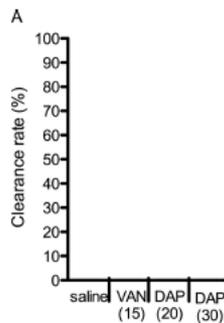
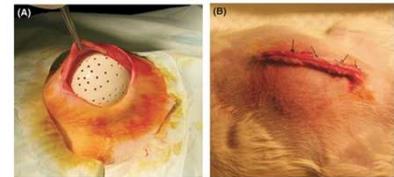
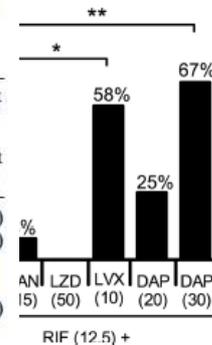


TABLE 3. Rates of emergence of rifampin resistance in cage fluid during and after treatment (planktonic bacteria) and in culture from explanted cages (adherent bacteria)

Treatment (dose) <sup>a</sup>	Planktonic bacteria <sup>b</sup>		Adherent bacteria <sup>c</sup> after treatment (day 12)
	During treatment (day 6)	After treatment (day 12)	
RIF (12.5)	2/12 (17)	2/12 (17)	3/12 (25)
VAN (15) + RIF (12.5)	4/12 (33)	5/12 (42)	7/12 (58)
LZD (50) + RIF (12.5)	0/12 (0)	0/12 (0)	1/12 (8)
LVX (10) + RIF (12.5)	0/12 (0)	0/12 (0)	0/12 (0)
DAP (20) + RIF (12.5)	0/12 (0)	0/12 (0)	2/12 (17)
DAP (30) + RIF (12.5)	0/12 (0)	0/12 (0)	0/12 (0)



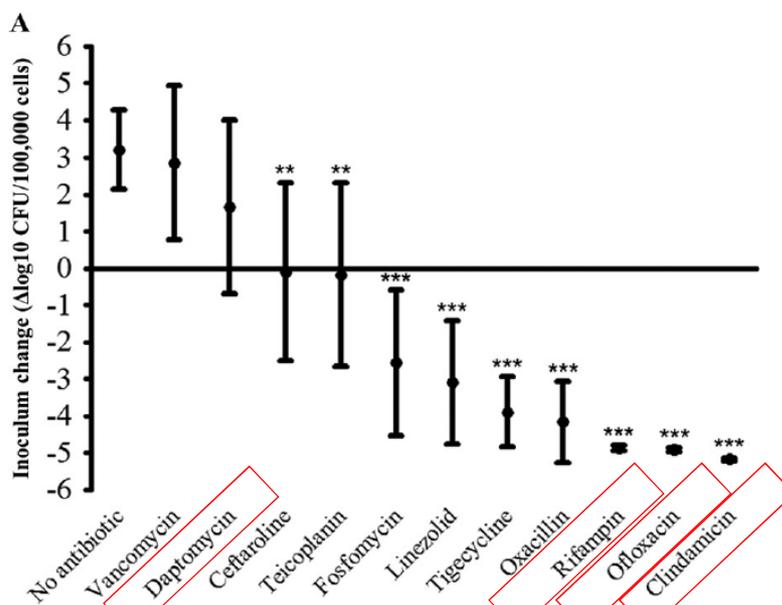
Planktonic

Adherent

## Antimicrobial Activity against Intraosteoblastic *Staphylococcus aureus*



Valour F *et al.* 2015



## Daptomycin for the treatment of osteomyelitis and orthopaedic device infections: real-world clinical experience from a European registry

K. Malizos<sup>1</sup> · J. Sarma<sup>2</sup> · R. A. Seaton<sup>3</sup> · M. Militz<sup>4</sup> · F. Menichetti<sup>5</sup> · G. Riccio<sup>6</sup> · J. Gaudias<sup>7</sup> · U. Trostmann<sup>8</sup> · R. Pathan<sup>9</sup> · K. Hamed<sup>10</sup>

Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2016) 35:111–118

Registre Multicentrique rétrospectif  
2006-2012, suivi à M12 et M24  
Au moins une dose de dapto  
Durée médiane de traitement: 20 jours  
[1-246]

Characteristics	Patients (N=638) [n (%)]
Osteomyelitis, non-prosthetic and prosthetic device-related infection	432 (67.7)
Non-prosthetic	224 (51.9)
Permanent prosthetic device-related	160 (37.0)
Temporary prosthetic device-related	48 (11.1)
Orthopaedic device infection [n (%)]	206 (32.3)
Age (years)	
Median	63.5

### Daptomycin for the treatment of osteomyelitis and orthopaedic device infections: real-world clinical experience from a European registry

K. Malizos<sup>1</sup> · J. Sarma<sup>2</sup> · R. A. Seaton<sup>3</sup> · M. Miličič<sup>4</sup> · F. Menichetti<sup>5</sup> · G. Riccio<sup>6</sup> · J. Gaudias<sup>7</sup> · U. Trostmann<sup>8</sup> · R. Pathan<sup>9</sup> · K. Hamed<sup>10</sup>

Any antibiotics used for this infection prior to daptomycin [n (%)]	
Yes	455 (71.3)
No	166 (26.0)
Unknown	16 (2.5)
Missing	1 (0.2)

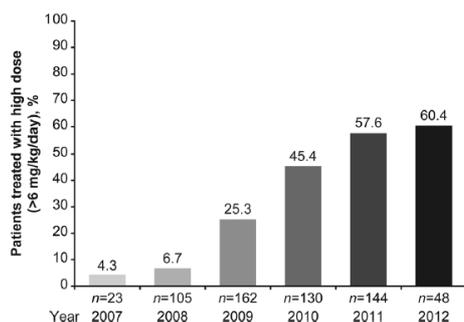


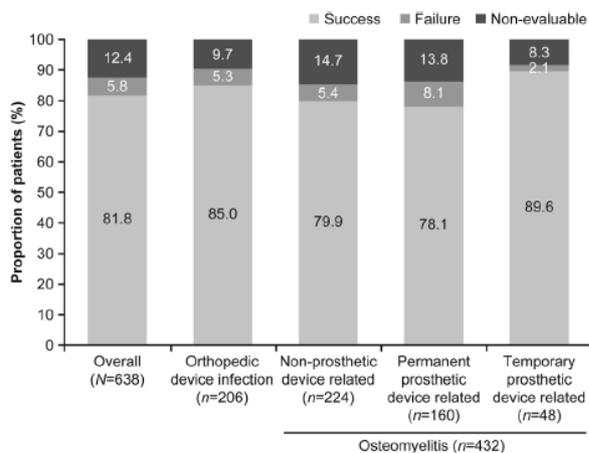
Fig. 1 High dose daptomycin use over time in patients with osteomyelitis or foreign body prosthetic infections

Table 2 Primary pathogens in patients with positive cultures

Primary pathogens	Patients with positive cultures (N=436) [n (%)]
<i>Staphylococcus aureus</i>	214 (49.1)
Methicillin-resistant	108 (24.8)
Methicillin-susceptible	88 (20.2)
Methicillin susceptibility unknown	18 (4.1)
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> species	153 (35.1)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	104 (23.9)
Other	49 (11.2)

### Daptomycin for the treatment of osteomyelitis and orthopaedic device infections: real-world clinical experience from a European registry

K. Malizos<sup>1</sup> · J. Sarma<sup>2</sup> · R. A. Seaton<sup>3</sup> · M. Miličič<sup>4</sup> · F. Menichetti<sup>5</sup> · G. Riccio<sup>6</sup> · J. Gaudias<sup>7</sup> · U. Trostmann<sup>8</sup> · R. Pathan<sup>9</sup> · K. Hamed<sup>10</sup>



Avec RFP 86%  
Sans RFP 80%

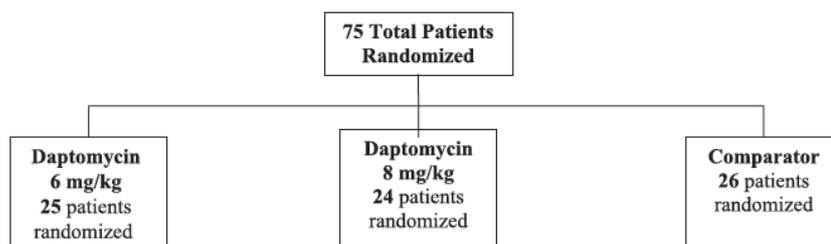
Safety parameters	Patients (N=638) [n (%)]
Any AE(s)	78 (12.2)
AE(s) leading to permanent drug discontinuation	35 (5.5)
AEs related to daptomycin	43 (6.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Rhabdomyolysis	3 (0.5)
Myositis	1 (0.2)
Myalgia	1 (0.2)
AEs occurring in >1 % patients, n (%)	
Blood CPK increased	11 (1.7)
Any SAE(s)	39 (6.1)
SAE related to daptomycin	12 (1.9)
Deaths	10 (1.6)

AE adverse event, CPK creatine phosphokinase, SAE serious adverse event

## Randomized Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Daptomycin versus Standard-of-Care Therapy for Management of Patients with Osteomyelitis Associated with Prosthetic Devices Undergoing Two-Stage Revision Arthroplasty

Ivor Byren,<sup>a</sup> Shruta Rege,<sup>b</sup> Ed Campanaro,<sup>b</sup> Sara Yankelev,<sup>b</sup> Diane Anastasiou,<sup>b</sup> Gennady Kuropatkin,<sup>c</sup> and Richard Evans<sup>d\*</sup>

Essai randomisé ouvert multicentrique  
 6 semaines  
 Test of cure à S-2 post réimplantation  
 + suivi à M-3  
 Standard of Care Vanco / Teico / Pénic  
 PTH PTG



Randomized Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Daptomycin versus Standard-of-Care Therapy for Management of Patients with Osteomyelitis Associated with Prosthetic Devices Undergoing Two-Stage Revision Arthroplasty

Ivor Byren,<sup>a</sup> Shruta Rege,<sup>b</sup> Ed Campanaro,<sup>b</sup> Sara Yankelev,<sup>b</sup> Diane Anastasiou,<sup>b</sup> Gennady Kuropatkin,<sup>c</sup> and Richard Evans<sup>d\*</sup>

	6 mg/kg.	8 mg/kg.	SOC
Baseline infecting pathogen, n (%)	24 (96.0)	23 (95.8)	21 (84.0)
<i>S. aureus</i>	14 (58.3)	14 (60.9)	10 (47.6)
MRSA	3 (12.5)	7 (30.4)	3 (14.3)
MSSA	11 (45.8)	7 (30.4)	7 (33.3)
CoNS	8 (33.3)	9 (39.1)	7 (33.3)
MRCoNS	6 (25.0)	5 (21.7)	6 (28.6)
MSCoNS	1 (4.2)	1 (4.3)	1 (4.8)
Unknown methicillin susceptibility <sup>b</sup>	1 (4.2)	3 (13.0)	0

	6mg/kg (n=24)	8mg/kg (n=23)	SOC (n=21)
Echec clinique	2	0	0
Echec microbiologique	5	2	6
Non évaluable	1	2	2
Succès	<b>70%</b>	<b>82.6%</b>	<b>62%</b>
Effets secondaires dapto	1 toxidermie 1 rhabdomyolyse	2 ↑ CPK 1 rhabdomyolyse	

Pas d'augmentation des CMI  
 9 nouvelles infections

# Monitoring pharmacologique

May 2016 Volume 60 Number 5



Antimicrobial Agents  
and Chemotherapy



## Pharmacokinetic Variability of Daptomycin during Prolonged Therapy for Bone and Joint Infections

Sylvain Goutelle,<sup>a,b,c</sup> Sandrine Roux,<sup>d</sup> Marie-Claude Gagnieu,<sup>a</sup> Florent Valour,<sup>d</sup> Sébastien Lustig,<sup>e</sup> Florence Ader,<sup>d,e,f</sup> Frédéric Laurent,<sup>b,e,f</sup> Christian Chidiac,<sup>d,e,f</sup> Tristan Ferry,<sup>d,e,f</sup> on behalf of the Lyon Bone and Joint Infections Study Group

29 patients 203 dosages

Concentration plus élevée chez les hommes

Variabilité INTRAindividuelle **non corrélée** aux variations de la fonction rénale

## Insights and clinical perspectives of daptomycin resistance in *Staphylococcus aureus*: A review of the available evidence

Stefania Stefani<sup>a,\*</sup>, Floriana Campanile<sup>a</sup>, Maria Santagati<sup>a</sup>, Maria Lina Mezzatesta<sup>a</sup>, Viviana Cafiso<sup>a</sup>, Giovanni Pacini<sup>b</sup>

[International Journal of Antimicrobial Agents 46 \(2015\) 278–289](#)

60 cas publiés

Utilisation préalable de Vancomycine

Classiquement après 20-45 jours de Dapto

Si suspicion d'échec recherche d'une souche hVISA

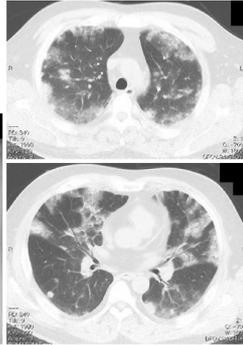
Posologie à 8-10 mg/kg

Bithérapie

## [ CASE REPORT ]

## Daptomycin-induced Eosinophilic Pneumonia and a Review of the Published Literature

Yoshitsugu Higashi<sup>1</sup>, Shigeki Nakamura<sup>2</sup>, Yasuhiro Tsuji<sup>3</sup>, Chika Ogami<sup>3</sup>,



### Trigger:

Accumulation alvéolaire de dapto, destruction tissulaire activation des macrophages alvéolaires

Délai médian d'apparition 22 jours

Un résiduel élevé pourrait être un facteur favorisant

$C_{\min}$  médiane volontaires sains (6 mg/kg): 9 mg/l

$C_{\min}$  du case report: 27 mg/l

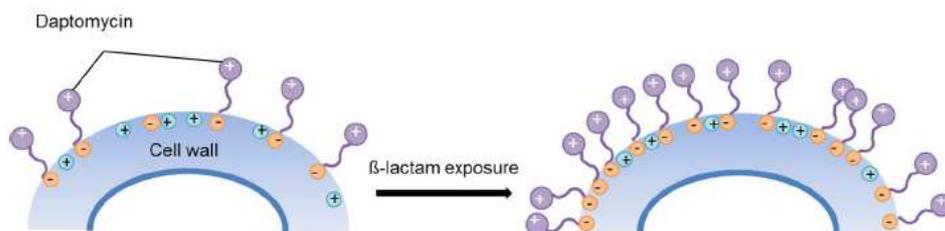
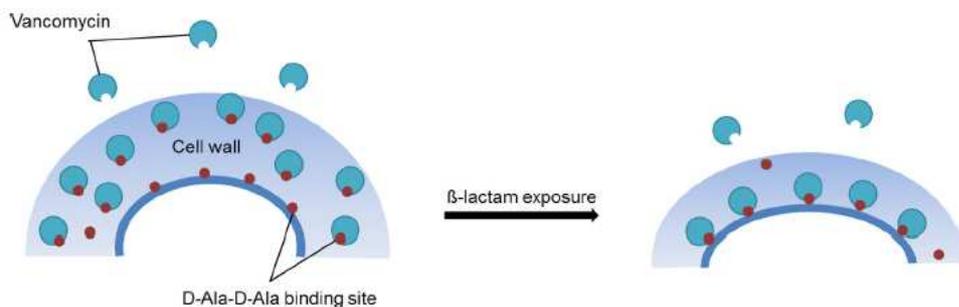
$C_{\min} > 24$  mg/l considéré comme facteur de risque d'élévation Des CPK

# Associations d'antibiotiques agissant sur la paroi bactérienne

## « SeeSaw effect »

- Chez SARM: expositions répétées à VANCO / DAPTO =  $\nearrow$  CMI pour VANCO / DAPTO par notamment un épaississement et une désorganisation de la paroi
- PLP2a  $\searrow$  et PLP2  $\nearrow$  = récupération d'une sensibilité à la Pénicilline M
- Mise en évidence d'une synergie VANCO ou DAPTO + Pénicilline M

## Mécanismes supposés de cette synergie



Ortwine J *et al.* 2013

Use of Antistaphylococcal  $\beta$ -Lactams to Increase Daptomycin Activity in Eradicating Persistent Bacteremia Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Role of Enhanced Daptomycin Binding CID 2011:53 (15 July)

Abhay Dhand,<sup>1</sup> Arnold S. Bayer,<sup>3,4</sup> Joseph Pogliano,<sup>5</sup> Soo-Jin Yang,<sup>3,4</sup> Michael Bolaris,<sup>3</sup> Victor Nizet,<sup>5</sup> Guiqing Wang,<sup>2</sup> and George Sakoulas<sup>1,5,6</sup>

7 bactériémies à SARM « réfractaires » à VANCO et relais divers (Dapto, genta, rifampicine)

Pas de foyer infectieux persistant

CMI vanco et dapto restée inférieure à 1 mg/l pour n=6

Une souche VISA avec CMI dapto > 2 mg/l pour n=1

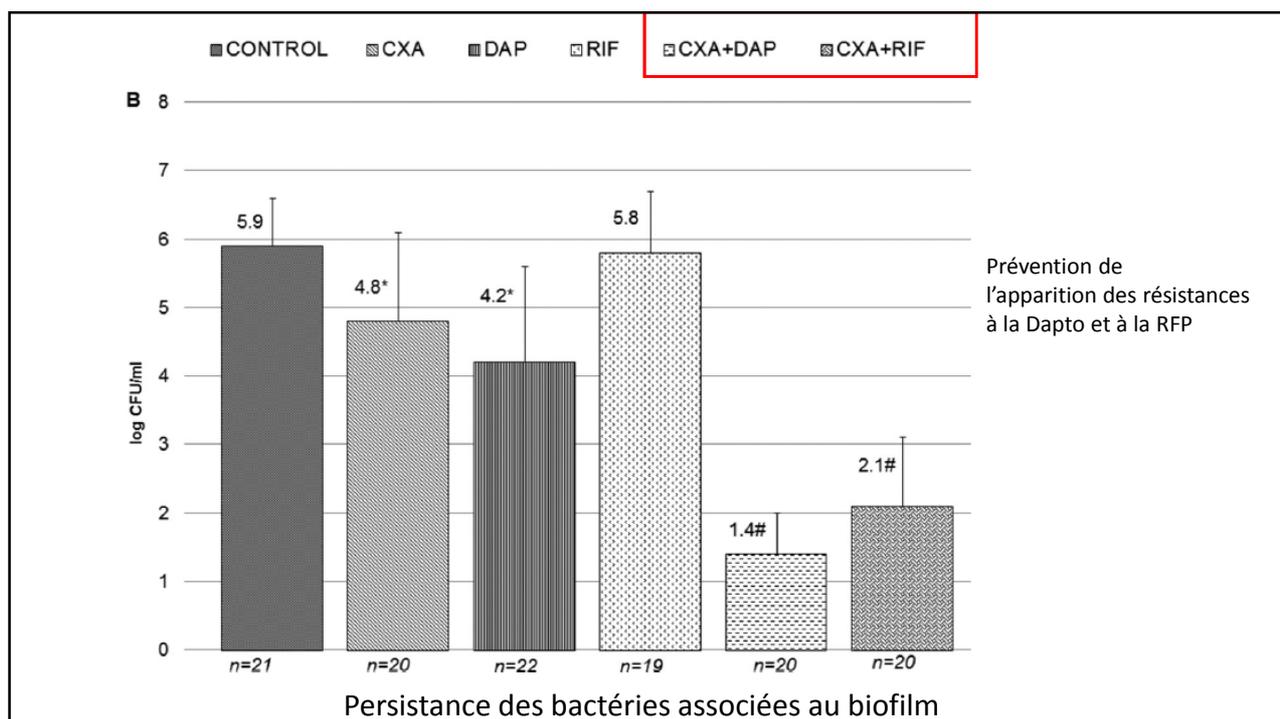
→Négativation des hémocs sous DAPTO + Pénicilline M



September 2014 Volume 58 Number 9

Comparative Efficacies of Cloxacillin-Daptomycin and the Standard Cloxacillin-Rifampin Therapies against an Experimental Foreign-Body Infection by Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus*

Modèle pharmacologique adapté à l'homme



Consensus document

2017

## Management of prosthetic joint infections. Clinical practice guidelines by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC)

### RECOMMENDATIONS

1. Initial treatment (antibiotics against planktonic bacteria):
  - a) Methicillin-susceptible strains: cloxacillin (or cefazolin) (B-II), or cloxacillin + daptomycin (C-III).
  - b) Methicillin-resistant strains: daptomycin + cloxacillin, or daptomycin + fosfomycin (C-III), or vancomycin (B-II).
2. Subsequent treatment (against biofilm-embedded bacteria):
  - a) Treatment of choice: rifampin + levofloxacin (A-II).
  - b) If fluoroquinolones cannot be used: combinations of rifampin with co-trimoxazol (B-II), linezolid (B-II), clindamycin (B-II), fusidic acid (B-II), or daptomycin (B-III).
  - c) If rifampin cannot be used: combinations of daptomycin with fosfomycin (B-III), cloxacillin (B-III), linezolid (B-III), co-trimoxazol (C-III), or levofloxacin (C-III); or combinations of 2 oral antibiotics or monotherapy with levofloxacin (B-III), or moxifloxacin (B-III), co-trimoxazol (B-III), or linezolid (B-III).

## IDSA guidelines place de la Dapto

- **Bactériémie et EI sur valve native:** vancomycin (A-II) or daptomycin 6 mg/kg/dose IV once daily (AI) for at least 2 weeks, Some experts recommend higher dosages of daptomycin at 8–10mg/kg/dose IV once daily
- **Neutropénie fébrile:** MRSA: Consider early addition of vancomycin, linezolid, or daptomycin (B-III).
- **Infection de VVC:** dapto = alternative à la vanco
- **Ostéite (ttt IV initial):** Antibiotics available for parenteral administration include IV vancomycin (B-II) and daptomycin 6 mg/kg/dose IV once daily (B-II).

Vancomycine ou Daptomycine ?

	VANCO	DAPTO
Prix / j	5 euros	10 mg/kg / 80kg 200 euros
Bactéricide	Décalée	Rapide et facile à obtenir
Dosages	Indispensables	Traitement prolongé uniquement
Voie d'abord	VVC au-delà de 48 heures	Absence de toxicité veineuse
Mode d'administration	IVSE	1 fois/jour
Biofilm	-	Un peu mieux ?
Toxicité	Très variable selon monitoring et gestion des néphrotoxiques co-administrés	Très bon profil (traitement court notamment)
Insuffisance rénale préalable	Gestion complexe	Gestion facilitée
Efficacité IOA		=

## Quelle antibiothérapie probabiliste pour les IOAM ?

- Choix de l'anti Gram + ?

- Vancomycine
- Daptomycine
- Linézolide

- Choix de la bêtalactamine ?

- C3G
- C3G anti-*Pseudomonas*
- C4G
- PIP-TAZ



Ceftobiprole ?