Actividad *in vitro* de daptomicina combinada con ceftarolina, ertapenem o fosfomicina frente a *Enterococcus faecalis* sensible o resistente a daptomicina.

J. García-González, C. García de la Mària, D. Panesso, M.A. Cañas, M. Almela, D. Fuster, J. Ambrosioni, C.A. Arias, A. Moreno, J.M. Miró Meda y el grupo de Estudio de la Endocarditis Infecciosa del Hospital Clínic de Barcelona.

Hospital Clínic - IDIBAPS. Universidad de Barcelona. Barcelona.

cgarciad@clinic.cat

Introducción

1. En el tratamiento de la bacteriemia y de la endocarditis por *E. faecalis* con daptomicina en monoterapia está descrito la aparición de fracasos terapéuticos debido al desarrollo de resistencia a la daptomicina (RAD). Se plantea la necesidad de encontrar combinaciones de daptomicina con beta-lactámicos o fosfomicina para prevenir la aparición de resistencias y tratar estas infecciones.

2. En un estudio de nuestro grupo, *in vitro* se observó el desarrollo de resistencia a la daptomicina en 1/3 parte de los aislados (procedentes de pacientes con endocarditis por *E. faecalis*). *In vivo,* la combinación de daptomicina y ampicilina tuvo una menor eficacia en estos aislados que desarrollaron resistencia (*Pericas JM et al. JAC 2017*).

3.- Estudios en el modelo de vegetaciones *ex vivo* han demostrado que la combinación de daptomicina con ampicilina, ceftarolina o ertapenem presentan una actividad sinérgica frente a *E. faecalis* y *E. faecium* resistentes a la vancomicina (*Smith JR et al. AAC 2015*). Sin embargo, en este estudio solo se estudió una cepa de *E. faecalis* y se desconoce si tenía la capacidad de desarrollar resistencia a la daptomicina.

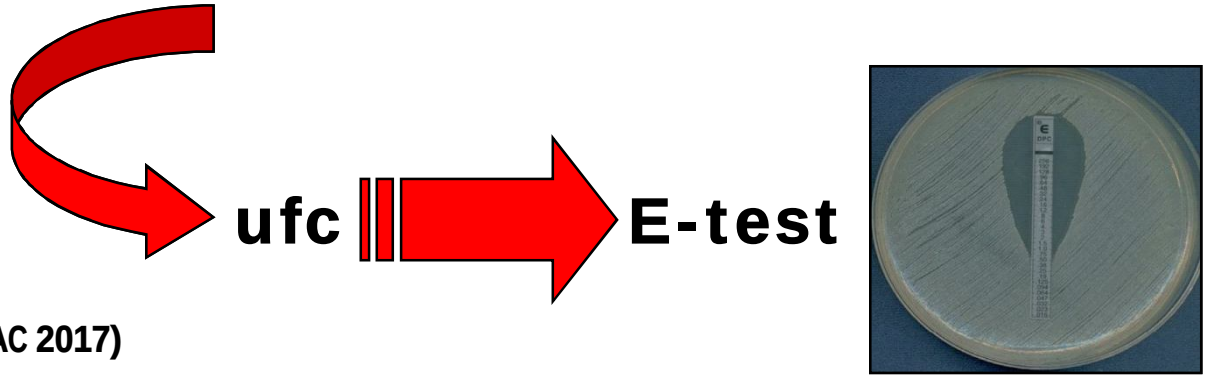
Introducción

J Antimicrob Chemother
doi:10.1093/jac/dkx016
Journal of Antimicrobial Chemotherapy

Early *in vitro* development of daptomycin non-susceptibility in high-level aminoglycoside-resistant *Enterococcus faecalis* predicts the efficacy of the combination of high-dose daptomycin plus ampicillin in an *in vivo* model of experimental endocarditis

- **Prevalencia de la capacidad de desarrollar resistencia a daptomicina.**

1. Actividad basal (CMI/CMB) de la daptomicina (DAP) por microdilución en caldo y E-test.
2. Cultivo de las cepas en MHA + DAP 1 y 2 mg/L (lectura a las 24 – 48h).

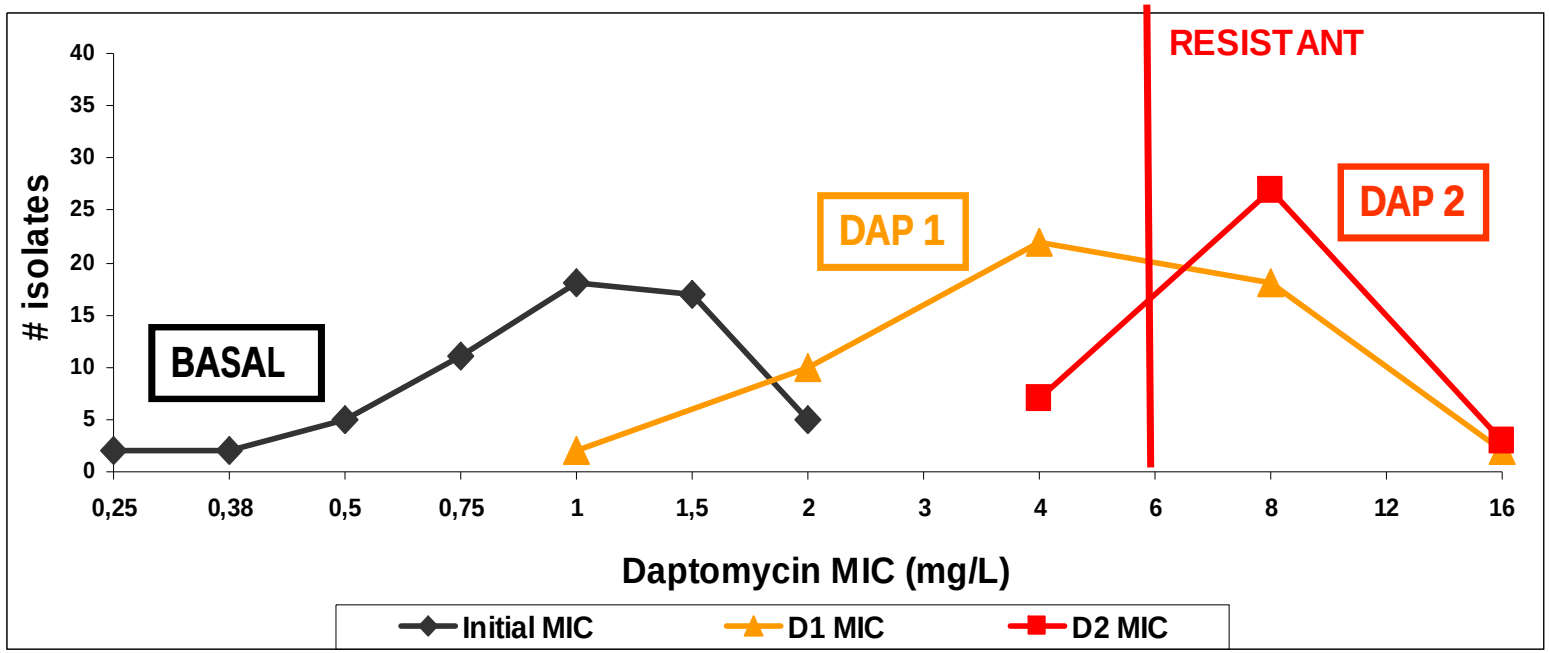


(Pericas JM et al. JAC 2017)

➢ Graphic representation of the screening test

DAP 1 MIC:
MICs of those isolates recovered from the D1 mg/L plates

DAP 2 MIC:
MICs of those isolates recovered from the D2 mg/L plates



➢ Overall results for growth of the strains in the presence of DAP (2 mg/L)

Strains (n = 82)	# strains (%)
(DS) Screening negative	19 (23%)
(DNS) Screening positive (MIC ≥ 8)	27 (33%)
Screening variable	32 (44%)

(Pericas JM et al. JAC 2017)

Resultados del estudio *in vivo*

Treatment groups (72 hours)	EFAE-324 (DS strain)	EFAE-188 (DNS strain)	*P* value
Control	8.5 (8.0-9.0)	9 (8.6-9.0)	0.870
DAP (10 mg/Kg/day)	7.1 (6.2-8.3)	8.1 (7.7-8.6)	0.710
DAP (10 mg/Kg/day) + AMP (2g/4h)	2.9 (2.0-4.1)	6.1 (4.5-8.0)	0.002
AMP (2g/4h) + CRO (2g/12h)	4.1 (3.3-4.3)	4.8 (4.0-5.0)	0.052

(Pericas JM et al. JAC 2017)

AAC Journals.ASM.org

β-Lactams Enhance Daptomycin Activity against Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* in *In Vitro* Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Models

	Log_{10} CFU/ml ± SD at 96 h		
Regimen	R6981 *E. faecalis*	R6370 *E. faecium*	8019 *E. faecium*
DAP	6.43 ± 0.26	6.65 ± 0.21	7.75 ± 0.52
CPT	8.58 ± 0.05	8.02 ± 0.05	7.38 ± 0.28
ERT	9.42 ± 0.47	8.15 ± 0.07	8.18 ± 0.14
AMP	7.53 ± 0.11	7.60 ± 0.14	7.63 ± 0.15
DAP-CPT	2.00 ± 0.00[a,b]	2.25 ± 0.35[a,b]	2.00 ± 0.00[a,b]
DAP-ERT	2.34 ± 0.26[a,b]	2.00 ± 0.00[a,b]	2.14 ± 0.08[a,b]
DAP-AMP	4.75 ± 0.21[a]	4.63 ± 0.01[a,b]	2.09 ± 0.10[a,b]
Growth control	8.94 ± 0.13	8.50 ± 0.14	8.42 ± 0.08

[a] Significantly different from any single-agent regimen.
[b] Enhancement from any single-agent regimen.

(Smith JR et al. AAC 2015)

Objetivo

El objetivo de este estudio *in vitro* ha sido evaluar la actividad sinérgica de daptomicina combinada con ceftarolina, ertapenem o fosfomicina en dos cepas de *Enterococcus faecalis* con alta resistencia a los aminoglucósidos, que desarrollen o no resistencia *in vitro* a la daptomicina (DS y DNS).

Métodos:

Microorganismos:

Dos cepas de *Enterococcus faecalis* procedente de la colección de cepas aisladas en pacientes diagnosticados de EI en el Hospital Clínic:

EFAE-188 (cepa DNS) y EFAE-324 (cepa DS)

Estudio de sensibilidad:

- **CMI / CMB** (método de microdilución en medio líquido [CLSI]).

Estudio de sinergia: (método de curvas de letalidad).

- **Concentraciones estudiadas:**
  - Subinhibitorias-inhibitorias: ¼ x CMI – 1 x CMI.
- **Inóculos estudiados:** estándar (10^5 ufc/mL) y elevado (10^8 ufc/mL).

Resultados

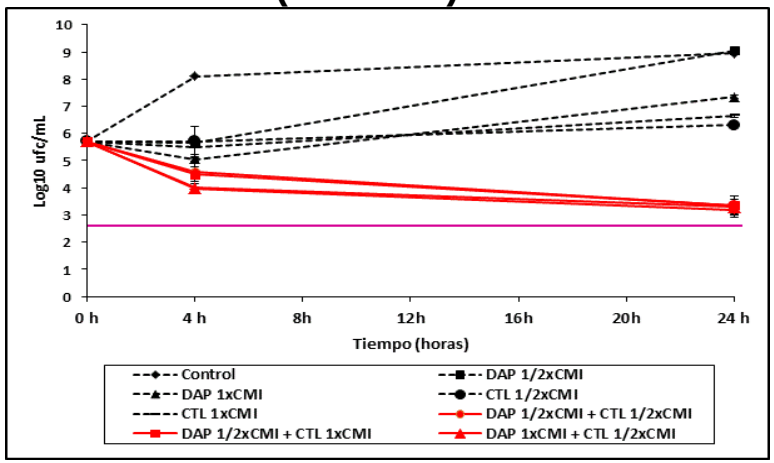
Estudio de sensibilidad

	CMI/CMB (microdilución en caldo)	
Antibióticos	EFAE-188*	EFAE-324*
Daptomicina	2/8	1/8
Daptomicina HI	8/32	16/16
Ceftarolina	2/8	2/4
Ertapenem	8/32	32/64
Fosfomicina	128/256	32/128
*mcg/ml		

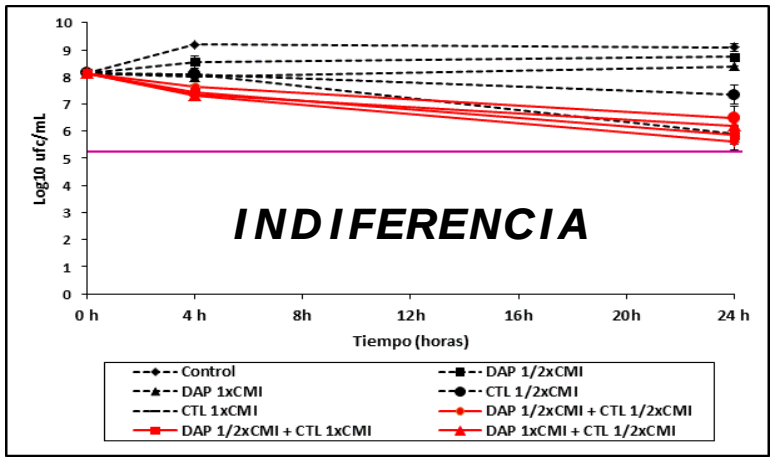
DAPTOMICINA + CEFTAROLINA

EFAE-188 (DNS)

Inóculo estándar (10^5 ufc/ml)



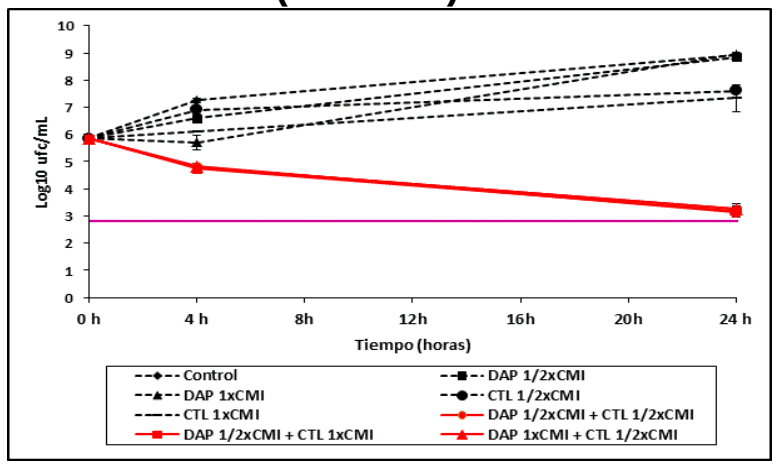
Inóculo elevado (10^8 ufc/ml)



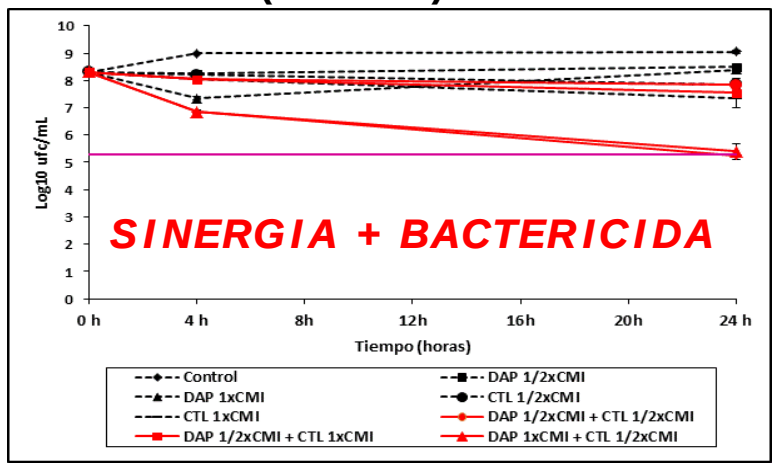
SINERGIA

EFAE-324 (DS)

Inóculo estándar (10^5 ufc/ml)



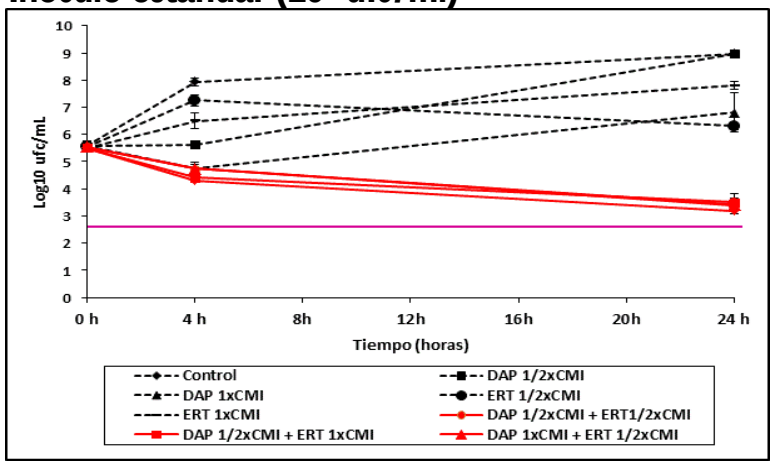
Inóculo elevado (10^8 ufc/ml)



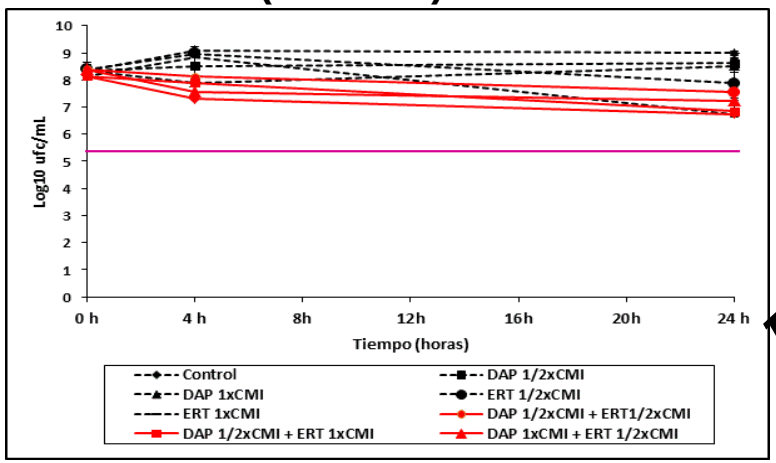
DAPTOMICINA + ERTAPENEM

EFAE-188 (DNS)

Inóculo estándar (10^5 ufc/ml)



Inóculo elevado (10^8 ufc/ml)

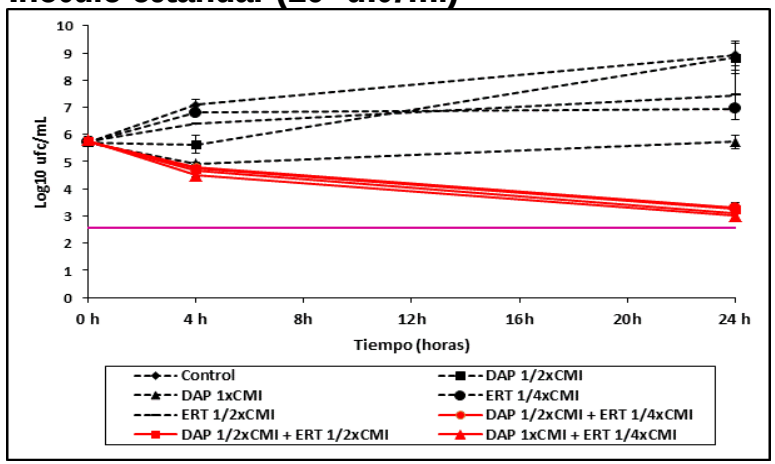


SINERGIA

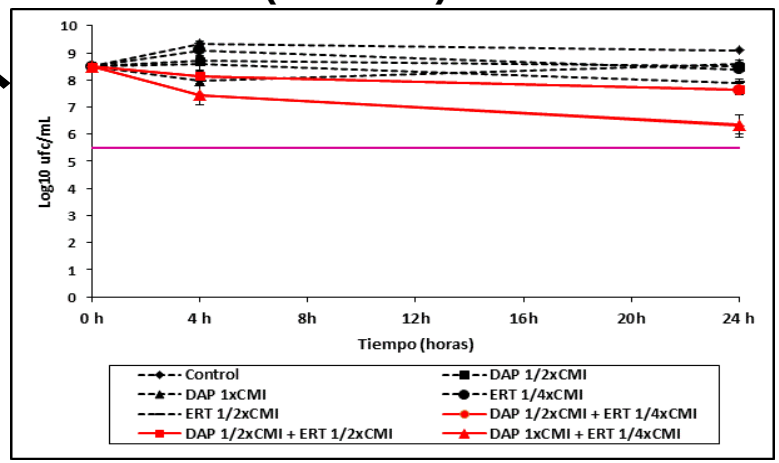
INDIFERENCIA

EFAE-324 (DS)

Inóculo estándar (10^5 ufc/ml)



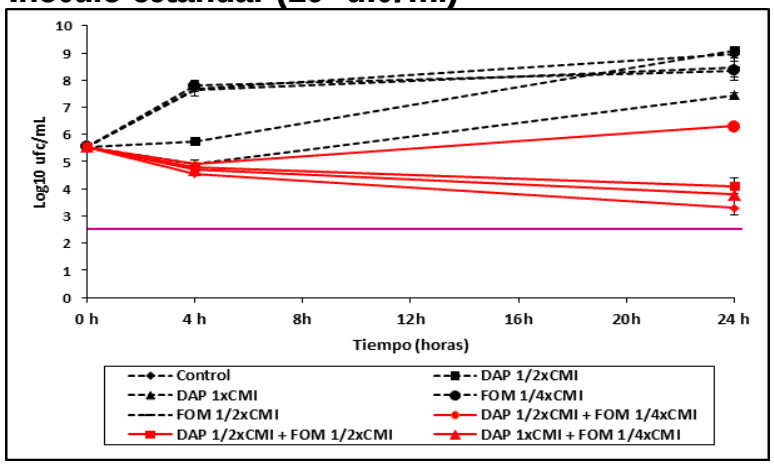
Inóculo elevado (10^8 ufc/ml)



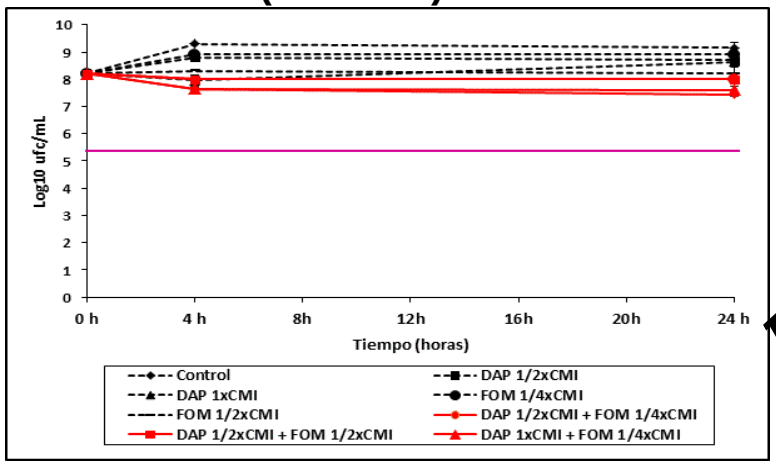
DAPTOMICINA + FOSFOMICINA

EFAE-188 (DNS)

Inóculo estándar (10^5 ufc/ml)



Inóculo elevado (10^8 ufc/ml)

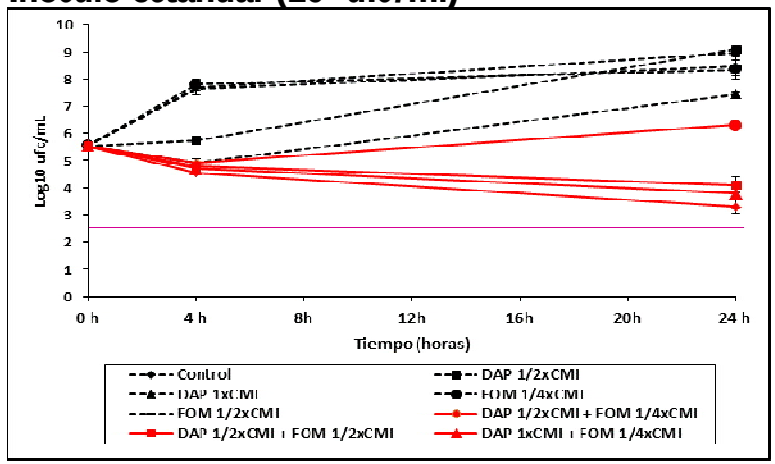


SINERGIA

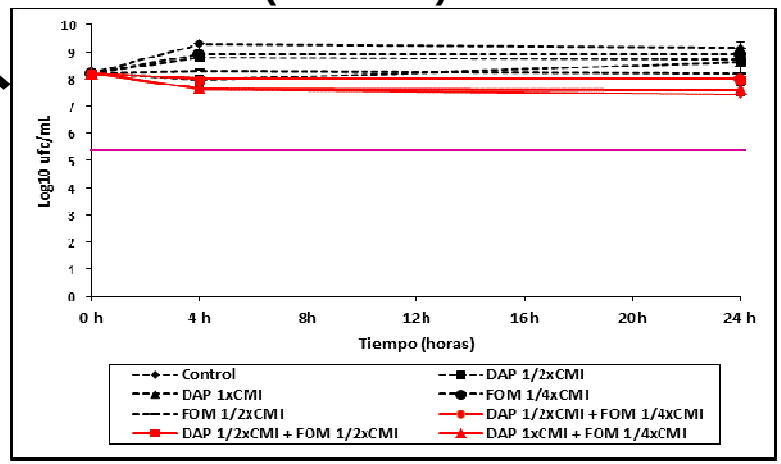
INDIFERENCIA

EFAE-324 (DS)

Inóculo estándar (10^5 ufc/ml)



Inóculo elevado (10^8 ufc/ml)



Conclusiones

- La combinación de **daptomicina y ceftarolina fue sinérgica** en las dos cepas estudiadas (DS y DNS) con un inóculo estándar. Frente al inóculo elevado, para la cepa DNS la combinación fue indiferente mientras que para la cepa DS se mantuvo la sinergia y además presentó actividad bactericida.
- Las combinaciones de **daptomicina y ertapenem o fosfomicina fueron sinérgicas** para las dos cepas DS y DNS con un inóculo estándar e indiferentes frente al inóculo elevado.
- En la cepa que desarrolló DNS, las tres combinaciones fueron eficaces para **prevenir el desarrollo de resistencia a la daptomicina.**
- En una siguiente fase del estudio se evaluará la eficacia de estas pautas antibióticas en el modelo *in vivo* de endocarditis experimental.

¡Gracias por su atención!