

Oral vs. Outpatient Parenteral Antimicrobial Treatment for Infective Endocarditis: study protocol for the Spanish OraPAT-IE GAMES Trial:

Supplementary Material

Guillermo Cuervo ^{1a-2}, Marta Hernández-Meneses ^{1a-2}, Arístides De Alarcón ³⁻², Rafael Luque ³, María M. Alonso-Socas ⁴, Ana López-Lirola ⁴, Víctor González-Ramallo ⁵, Ane J. Goikoetxea-Agirre ⁶, David Nicolás ^{1b}, Miguel A. Goenaga ⁷, Esperanza Merino ⁸, Francesc Escrihuela-Vidal ⁹, Pilar Martín-Dávila ¹⁰⁻², Belén Loeches ¹¹, Lucía Boix-Palop ¹², Oriol Gasch ¹³, Marta Camprecios ¹⁴, Alicia Hernández ¹⁵, Lara García-Álvarez ¹⁶, Marcos Pajarón ¹⁷, María Angels Ribas ¹⁸, Rosa Blanes-Hernández ¹⁹, Inmaculada López-Montesinos ²⁰, Luis E. López-Cortés ²¹⁻², Bárbara Vidal ^{1c}, Mariana Fernández-Pittol ^{1d}, Dolores Navarro ³, Asunción Moreno ^{1a}, Coral Sala ^{1a}, Juan Ambrosioni ^{1a-2}, José M. Miró ^{1a-2*} and OraPAT-IE GAMES investigators.

1. Hospital Clinic-IDIBAPS. University of Barcelona, Barcelona, Spain.
 - a. Infectious Diseases Department: glcuervo@clinic.cat; mhmeneses@clinic.cat; amoreno@clinic.cat; csalaf@recerca.clinic.cat; ambrosioni@clinic.cat; jmmiro@ub.edu.
 - b. Internal Medicine - Home hospitalization unit: dnicolas@clinic.cat.
 - c. Cardiology Department: bvidal@clinic.cat.
 - d. Microbiology Department: mjfernandez@clinic.cat.
2. CIBERINFEC, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.
3. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Spain. aa2406ge@yahoo.es; rafaeluquemarquez@gmail.com, lola_navarro_amuedo@hotmail.com.
4. Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, Spain. mmsocas@hotmail.com; lopezlirola@gmail.com.
5. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain. vgramallo@gmail.com.
6. Hospital Universitario de Cruces, Bilbao, Spain. anejosune.goikoetxeaagirre@osakidetza.eus.
7. Hospital Universitario Donosti, Instituto Investigación Biogipuzkoa, San Sebastián, Spain. goenagasanchez@gmail.com.

8. Hospital General Universitario Dr Balmis, Alicante, Spain. merino_luc@gva.es.
9. Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, Spain. fescrhuella@bellvitgehospital.cat.
10. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain. pmartindav@gmail.com.
11. Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain. bloeches@yahoo.es.
12. Hospital Mutua de Terrassa, Terrassa, Spain. lboix@mutuaterrassa.cat.
13. Hospital Parc Taulí, Sabadell, Spain. ogasch@tauli.cat.
14. Hospital de la Santa Creu y Sant Pau, Barcelona, Spain. mcamprecios@santpau.cat.
15. Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia, Spain. aliciahernandeztorres@gmail.com.
16. Hospital San Pedro-CIBIR, Logroño, Spain. lgalvarez.ext@riojasalud.es.
17. Hospital Marqués de Valdecilla, Santander, Spain. marcos.pajaron@scsalud.es.
18. Hospital Son Espases, Palma de Mallorca, Spain. ma.ribas@ssib.es.
19. Hospital de La Fe, Valencia, Spain. rosa.bh.92@gmail.com.
20. Hospital del Mar, Barcelona, Spain. inma_lpz@hotmail.com.
21. Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Seville, Spain; Departamentos de Medicina y Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla, Seville, Spain; Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS)/CSIC. luiselopezcortes@gmail.com

* Dr. José M. Miró is member of the Reial Academia de Medicina de Catalunya (RAMC), Barcelona, Spain.

Corresponding author:

Guillermo Cuervo, MD PhD.

Hospital Clínic de Barcelona. Villarroel 170. 08036 Barcelona, Spain.

Tel: 34-93-2275400 (Ext. No. 2884). Busca: 380428. Fax: 34-93-4514438

E-mail: glcuervo@clinic.cat

Co-corresponding author:

Juan Ambrosioni, MD PhD.

Hospital Clínic de Barcelona. Villarroel 170. 08036 Barcelona, Spain.

E-mail: AMBROSIONI@clinic.cat

INDEX

Appendix A: Regimens according to specific microorganisms..... Page 4

Appendix B: Antibiotic Treatment Satisfaction Questionnaire..... Page 6

Appendix C: Preliminary data on patient recruitment..... Page 11

Appendix A: Regimens according to specific microorganisms

General considerations:

- Both antibiotics should be active according to resistance profile.
- Doses are for normal renal function.
- Within an antibiotic family (e.g. levofloxacin and moxifloxacin within quinolones) the drug with lowest MIC should be prioritized.
- The higher doses should be prescribed and they can be decreased if required (according to tolerance).
- Whenever a foreign body is present (prosthetic valve, cardiovascular electronic implantable device), rifampicin-based regimens should be chosen.
- Regimens can be modified and switched according to tolerance.
- If linezolid is contraindicated, it could be replaced by tedizolid 0.2 g x 1.

Methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci

- 1) Levofloxacin 0.5 g x 1-2 and rifampicin 0.3-0.6 g x 2 (preferred)
- 2) Ciprofloxacin 0.5-0.75 g x 2 and rifampicin 0.3-0.6 g x 2
- 3) Linezolid 0.6 g x 2 and fusidic acid 0.75g x 2
- 4) Linezolid 0.6 g x 2 and ciprofloxacin 0.5-0.75 g x 2
- 5) Linezolid 0.6 g x 2 and rifampicin 0.3-0.6 g x 2
- 6) Dicloxacillin 1 g x 4 and fusidic acid 0.75 g x 2
- 7) Dicloxacillin 1 g x 4 and rifampicin 0.6 g x 2
- 8) Cefadroxil 1g x 2 and rifampicin 0.3-0.6 g x 2
- 9) Cefadroxil 1g x 2 and fusidic acid 0.75 g x 2
- 10) Sulfamethoxazole 1.600g / Trimethoprim 0.32 g x 3 and Clindamycin 0.6 g x3
(clindamycin only the first week)

Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci

- 1) Linezolid 0.6 g x 2 and rifampicin 0.3-0.6 g x2 (preferred)
- 2) Linezolid 0.6 g x 2 and fusidic acid 0.75g x 2

3) Sulfamethoxazole 1.600g / Trimethoprim 0.32 g x 3 and Clindamycin 0.6 g x3

(clindamycin only the first week)

Enterococcus faecalis

1) Amoxicillin 1 g x 4 and Moxifloxacin 0.4 g x 1(preferred)

2) Amoxicillin 1 g x 4 and Levofloxacin 0.5 g x 1-2

3) Amoxicillin 1 g x 4 and Linezolid 0.6 g x2

4) Amoxicillin 1 g x 4 and rifampicin 0.6 g x 2

5) Linezolid 0.6 g x 2 and rifampicin 0.3-0.6 g x 2 (only if penicillin-resistant or contraindicated)

6) Linezolid 0.6 g x 2 and Levofloxacin 0.5 g x1- 2 (only if penicillin-resistant or contraindicated)

Streptococci (or other grampositive cocci) with a minimal inhibitory concentration for penicillin of <1 mg/L

1) Amoxicillin 1 g x 4 and rifampicin 0.6 g x 2 (preferred)

2) Linezolid 0.6 g x 2 and rifampicin 0.3-0.6 g x 2

3) Linezolid 0.6 g x 2 and moxifloxacin 0.4 g x1

4) Levofloxacin 0.5 g x 1-2 and Linezolid 0.6 g x 2

Streptococci (or other grampositive cocci) with a minimal inhibitory concentration for penicillin of ≥1 mg/L

1) Linezolid 0.6 g x2 and rifampicin 0.3-0.6 g x 2 (preferred)

2) Moxifloxacin 0.4 g x 1 and rifampicin 0.3-0.6 g x 2

3) Moxifloxacin 0.4 g x 1 and Linezolid 0.6 g x2

4) Levofloxacin 0.5 g x 1-2 and Linezolid 0.6 g x 2

HACEK group

1) Cefixime 0.4 g x2 and ciprofloxacin 0.5-0.75 g x 2.

Appendix B: Antibiotic Treatment Satisfaction Questionnaire (modified from Saillen et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2017)

La persona que responde al cuestionario es:

Paciente	
Familiar	

Si es usted **familiar**, por favor indique el grado de parentesco con el paciente:

Pareja	
Padre/madre/tutor legal	
Hijo/a	
Hermano/a	
Otro familiar (especificar)	
Otro no familiar (especificar)	

Edad:

Nacionalidad:

Sexo:

Hombre	
Mujer	

Marque con un círculo cómo se considera usted de optimista, siendo 0 la peor posible (muy pesimista) y 10 la mejor posible (muy optimista):

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Estado civil:

Casado/en pareja	
Soltero/a	
Viudo/a	
Divorciado/a	

Nivel de estudios:

Sin estudios	
Graduado escolar/ESO	
Formación profesional/Bachillerato	
Formación universitaria	

Ocupación:

Estudiante	
Hogar	
Empleado	
Autónomo	
Desempleado	
Jubilado	

Marque con un círculo cómo valora usted su situación económica actual, siendo 0 la peor puntuación posible y 10 la mejor posible:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Marque con un círculo cómo valora usted la satisfacción respecto a la atención en su domicilio siendo 0 la peor puntuación posible y 10 la mejor:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Usted recibió tratamiento

Oral	
Intravenoso	

Ahora que ha terminado su tratamiento y en base a su experiencia. Si tuviera que recibir otra vez tratamiento por endocarditis a domicilio, ¿Cuál preferiría?

Oral	
Intravenoso	

CUESTIONARIO

1. ¿Cuáles eran sus expectativas con respecto al tratamiento a domicilio de su EI?

2.^a ¿Se cumplieron sus expectativas?



3. Antes de comenzar el tratamiento, ¿tenía algún temor o preocupación?

4.ª ¿Cómo evalúa la información recibida?

- 4.1. La información oral



- 4.2. Los documentos escritos



- 4.3. Las instrucciones sobre las bombas elastoméricas dadas por las enfermeras
(responda solo en caso de recibir tratamiento intravenoso)



- 4.3. Las instrucciones sobre como tomar los antibióticos por vía oral
(responda solo en caso de recibir tratamiento oral)



5.ª Cómo evalúa la profesionalidad de:

- 5.1. Los médicos



- 5.2. Las enfermeras de atención domiciliaria



6.ª Teniendo en cuenta sus expectativas antes de iniciar el tratamiento, ¿cómo valora como fue finalmente su tratamiento?



7.^a Califique las siguientes oraciones de la manera que mejor reflejen sus sentimientos:

- 7.1. Los profesionales de la salud estaban disponibles para responder a todas mis preguntas y temores



- 7.2. Las respuestas a mis preguntas fueron claras



8. ¿Hubo algún problema particular durante el tratamiento?

9.^a ¿Cuál es su opinión sobre los siguientes aspectos?:

- 9.1. La frecuencia de las citas para las visitas a domicilio



- 9.3. El duración de las visitas a domicilio



10.^a Como valoraría las ventajas o desventajas del tratamiento a domicilio, respecto a hacerlo ingresado/a en el hospital:

- 10.1. La tranquilidad



- 10.2. El confort



-10.3 la seguridad



-10-4 la eficacia



11. ¿Cuáles han sido para usted las ventajas del tratamiento a domicilio?

12.^a ¿Volvería a elegir tratarse a domicilio?



13. ¿Hay elementos que podrían mejorarse según usted?

14.^a ¿Recomendaría el tratamiento a domicilio a otros pacientes?



15.^a En general, ¿cómo calificaría su tratamiento?



16. ¿Algún otro comentario?

^a Preguntas semicuantitativas

Appendix C: Preliminary data on patient recruitment

These preliminary data were presented (with information updated at the time of each conference) at the 17th International Society of Infectious Cardiovascular Diseases (ISCVID) Symposium held in June 16-18, 2024 in Malmö, Sweden; and at the 13th Congress of the Sociedad Española de Infecciones Cardiovasculares (SEICAV) held in November 22-23, 2024 in Bilbao, Spain.

BACKGROUND: The POET trial demonstrated that moving from intravenous to oral antibiotics in stable patients with left-sided infective endocarditis (IE) was noninferior to fully parenteral treatment. However, it did not compare outpatient strategies, since all patients in the parenteral arm and many in the oral arm remained hospitalized. The OraPAT-IE GAMES trial aims to compare the two options for consolidating outpatient antibiotic treatment: oral vs. OPAT.

METHODS: This is a noninferiority, multicenter, randomized, open-label study of partial oral compared with OPAT consolidation of antibiotic treatment in left-sided IE. Three hundred and sixty stable patients with IE caused by selected microorganisms will eventually be included. After a minimum of 10 days of parenteral treatment, stable patients are randomized to oral therapy or OPAT. The primary end point is a composite of all-cause mortality, unplanned cardiac surgery, relapse of positive blood cultures and/or unplanned hospital admission. Patients are followed-up for six months after completing antibiotic therapy. For these preliminary results no information of treatment-arm allocation will be reported.

RESULTS: After 25 months of recruitment, 50 patients with definite infective endocarditis have been included (24 in the OPAT arm and 26 in the oral arm), including 19 episodes on prosthetic valves. Thirty-four patients (68%) were men with a mean age of 68 years (IQR: 55-75). Regarding comorbidities, 30 patients (60%) had valvular disease, 13 (26%) atrial fibrillation, 8 (16%) ischemic heart disease, and 8 (16%) were CIED carriers [median of Charlson: 3,5 (IQR: 3-5) points]. The most prevalent etiologies were streptococci (24/48%), *Enterococcus faecalis* (12/24%), *Staphylococcus aureus* (3/6%) and *Staphylococcus epidermidis* (3/6%). Regarding the echocardiographic findings, 32 patients (64%) had vegetations (18 on aortic valve) and 40 (80%) had moderate/severe valvular insufficiency. Overall, 35 patients have completed the 180-day pre-scheduled follow-up, with 3 relapses (2 caused by *S. epidermidis* and 1 by *E. faecalis*), 2 unplanned surgeries and 7 readmissions (not related to infection), with no

reported deaths.

CONCLUSIONS: Overall, preliminary data do not detect safety concerns regarding these two outpatient strategies to consolidate antibiotic therapy in stable patients with left-sided infective endocarditis.