

Aminoglykosider vid endokardit

nytta - risk

Katarina Westling

Infektionsläkarföreningens
programgrupp för endokardit

Synergistisk effekt streptokocker

- Vid streptokockendokardit utnyttjas den synergistiska effekten mellan aminoglykosid och betalaktamantibiotika som inte är koncentrationsberoende - utan kräver en serumkoncentration av aminoglykosid 1-3 mg/kg (gentamicin/netilmycin/tobramycin)
Doseringsintervall 24 timmar

Synergistisk effekt betalaktamer och aminoglykosider alfastreptokocker,

- Durack et al Wolfe and Johnson, (1974),
- Watanakunakorn C et al J Med Microbiol (1977) (inkl grupp D streptokocker) in vitrodata

Alfastreptokocker singel behandling med pc

- 86 pat med alfastreptokockendokardit singelbehandling med penicillin i **4 v** mot alfastreptokockendokardit fullt känsliga stammar 99 pat, 88 överlevde, 66 fick singelbehandling i 4 v likvärdigt med pc/ag behandling (Karchmer JAMA 1979)

Alfastreptokocker betalaktamer+AG för att korta behandlingstiden

- Ceftriaxon+gentamicin 2 v jämfört med ceftriaxon 4 veckor penicillinkänsliga stammar (Sexton CID 1998) likvärdig utläkning
- Ceftriaxone och netilmicin 2 v ger god utläkning (Francioli CID 1995)

Alfastreptokocker isolat med nedsatt penicillinkänslighet och NVS

- Kombinationsbehandling med aminoglykosider bättre

(Wilson et al JID 2005)

Nutritionally variant streptococci,
kombinationsbehandling bättre

(Guiliano 2012)

Enterokocker in vitro data

- Synergistisk effekt för *Enterococcus faecalis* med penicillin och aminoglykosider (Moellering 1979)
- Synergistisk effekt för penicillin och aminoglykosider mot *E. faecalis* (Watanakunakorn 1997)
- Penicillin/ampicillin och gentamicin bakteriostatiskt var för sig men bactericid effekt i kombination

Enterokockendokardit

- Monoterapi med ampicillin gav sämre utläkning (Geraci 1958)
- 2-veckors behandling med aminoglykosider lika bra utläkning som 4-6 veckor (Olaison, Sv kvalitetsregistret ,CID 2002), Dahl Circulation 2013

Randomiserade studier med AG endokardit, (Falagas 2006)

			Utläkning nonAG/AG	Mortalitet nonAG/AG	Nefrotoxicitet nonAgG/AG
Sexton et al./1998	Viridans streptococci	Ceftriaxon 4 v, CTX 2 v +Gentamicin 2 v	25/26 (96%)	0/26 (0%)/	0/26 (0%)/
			24/25 (96%)	0/25 (0%)	2/25 (8%)
Ribera et al./1996/	S aureus Hö-sidig	Cloxacillin 2 v Cloxacillin 2v + Gentamicin 1 v	34/38(90%)/ 32/36 (89%)	1/38 (3%)/ 2/36 (6%)	3/38 (8%)/ 5/36 (20%)
Korzeniowski et al./1982/47 IVDU non-IVDU	S aureus				
	Högersidig	Nafcillin 6 v el Nafcillin 6 v + Gentamicin 2 v	14/15(93%)/ 13/14 (93%)	1/22(5%)/ 0/22(0%)	5/24 (21%)/ 5/24 (21%)
	Vänstersidig		8/11 (73%)/ 13/19 (68%)	1/11 (9% /6/19(32%)	1/11 (9%)/ 11/19 (58%)
Abrams et al./1979	S aureus	Cloxacillin/cefalospor in 4 v Clox/cef 4 v +gentamicin 2 v	12/12 (100%) / 13/13 (100%)	0/12 (0%)/ 0/13 (0%)	
Rajashekaraiyah et al./1980	S aureus	Cloxacillin/cef 4- 6 v Clox/cef 4-6 +gentamicin 1 v		3/12 (25%) / 5/21 (24%)	

S. epidermidis

kombinationsbehandling inkl AG

- Protesendokardit orsakad av S epidermidis:
Kombinationsbehandling vancomycin och eller rifampicin och eller gentamicin gav utläkning 90% jämfört med 50 % för enbart vancomycin (Karchmer 1983)

Lågdos gentamicin och nefrotoxicitet

- Pat med *S. aureus* septikemi eller endokardit
- Daptomycin (n=116) eller Vancomycin/Cloxacillin + gentamicin 2-3 mg/kg i 4d (n=120).
- Totalt fick 22% av de som fick lågdos gentamicin minskat kreatininclearance jmf 8% som inte fick den behandlingen p=0.005 (Cosgrove CID 2009)

Gentamicin och nefrotoxicitet

- Dansk kohort 2002-2007; 373 fall av infektiös endokardit, 77% behandlades med gentamicin, mediantid 14 dagar, Streptokocker 37%, S. aureus 18% och E. faecalis 16%.
- I gentamicingruppen minskade kreatininclearance med 8% medan det i den andra gruppen ökade med 2%. Ingen skillnad i mortalitet. (Buchholtz CID 2009)

Nefrotoxicitet forts

- Uppföljning I föregående studie av 111 patienter efter ett år. Reversibelt hos de allra flesta. I gruppen som minskade kreatininclearance med mer än 22%, hade endast 35 % återfått sin normala njurfunktion (Buchholtz Scand J Infect Dis 2010).

Ceftriaxone istället för gentamicin vid enterokockendokardit?

- Pat med endokardit orsakad av *E. faecalis* (Spanien)
- Ampicillin 2 g x4+ ceftriaxon 2 g x 2 (AC) n=159
- Ampicillin + gentamicin 3 mg/kg/d (AG)n= 87
- Färre pat med njursvikt och cancer i AC gruppen. HLAR i AC gruppen 25%
- Överlevnaden lika stor, 22 % sjukhusmortalitet
- Något färre fall av nytillkommen njursvikt i AC gruppen (Fernandez-Hildago Clin Infect Dis 2013)

Aminoglykosider

- Det finns en brist på studier som undersöker värdet av en- respektive flerdosbehandling vid protesinfektioner med enterokocker och stafylokocker och NVE med enterokocker. Programgruppen för endokardit rekommenderar tvådos vid de senare tillstånden

Dosering

- Vi rek aminoglykosid (3 mg/kg, med undantag av *S. aureus* 5 mg/kg) vid behandling av endokardit.

Aminoglykosider vid endokardit

- Empirisk behandling Ja
- Viridans streptokocker NVE 2v, PVE 2 v
- S. aureus PVE 2 v
- Enterokocker NVE 2-4 v PVE 4-6v
- S. epidermidis PVE 2 v
- Odlingsnegativ NVE 2 v PVE 2 v

(Sv vårdprogrammet 2012)