

Ampicillin Plus Ceftriaxone Is as Effective as Ampicillin Plus Gentamicin for Treating *Enterococcus faecalis* Infective Endocarditis

Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Gavalda J, Gurgui M, et al. *Clin Infect Dis* 2013; 56(9): 1261–8

Hintergrund

Enterococcus spp. sind dritthäufigste Ursache von infektiöser Endokarditis (IE) in entwickelten Ländern, nach Staphylokokken und Streptokokken (10 bis 14% aller IE-Episoden). *E. faecalis* ist dabei die häufigste Spezies.

Internationale Guidelines empfehlen 4-6 Wochen Penicillin oder Ampicillin/Amoxicillin plus ein Aminoglykosid zur Behandlung der Betalactam- und Gentamicin-**empfindlichen** Enterokokken-IE. Seit Publikation einer nicht randomisierten, multizentrischen Beobachtungsstudie (Gavalda J. et al. *Ann Intern Med* 2007;146:574-9) ist die Kombination Ampicillin plus Ceftriaxon (AC) als Alternative zur Behandlung einer high-level Aminoglykosid-resistenten (HLAR) *E. faecalis* IE (EFIE) bekannt. Bisher gab es jedoch keine Vergleichsstudie mit dem Standardregime Ampicillin plus Gentamicin (AG) und mit der neuen experimentellen Kombination AC.

Ziel der Studie: Vergleich der Sicherheit und Wirksamkeit von AG und AC bei EFIE.

Methoden

- Observational, nicht-randomisiert, vergleichende Multizenter-Kohortenstudie in 17 spanischen Spitälern und in 1 Spital in Rom, Italien. Alle ausser 3 Zentren waren Zuweisungsspitäler für Herzchirurgie.
- Eingeschlossen wurden alle konsekutiven, erwachsenen Patienten (≥18 J.) mit der Diagnose EFIE von Jan. 2005 bis Dez. 2011 .
- Definitionen: IE definite oder possible gemäss modifizierten Duke-Kriterien. Weitere Definitionen im Text.
- Therapie: Ampicillin 2 g iv alle 4 h (u.U. der Nierenfunktion angepasst); Ceftriaxon 2 g iv alle 12 h und Gentamicin 3mg/kg/Tag (u.U. der Nierenfunktion angepasst). Gentamicin in 1, 2 oder 3 Dosen. Wahl des antibiotischen Behandlungsregimes erfolgte durch den behandelnden Arzt (based on local protocols).
- Gentamicin-Talspiegel wurden monitorisiert in den Zuweisungszentren, Zielspiegel 0.5 – 1 mg/L für Mehr-Dosengabe.
- Outcome-Parameter: Tod während Behandlung und bei 3-Monats-Follow-up, Nebenwirkungen, die Stoppen der Therapie nötig machen, Therapieversagen, die Wechsel der Antibiotika bedingen, Relapse.
- Mortalität: Tod durch irgendeine Ursache unter Therapie bis 3 Monate Follow-up.
- Follow-up: in jedem Fall minimal 3 Monate. Relaps: Dokumentation von positiven Blutkulturen mit gleichem Mikroorganismus wie initial innerhalb der ersten 3 Monate nach Therapieende.
- Datensammlung: Seit Okt. 2010 prospektiv in 14 Spitälern, vor dieser Zeit und in den verbleibenden 4 Spitälern retrospektiv.
- Statistik: χ^2 -Test, Student t-Test und Mann-Whitney-Test, $P < 0.5$ statistisch signifikant. Intention-to-treat-Analyse.

..//..

Resultate

- 291 Episoden von EFIE bei 291 Patienten.
159 (55%) mit AC, 87 (30%) mit AG und 45 (15%) mit anderen Antibiotika-Kombinationen behandelt.
94% der Episoden waren definitive IE. 25% der *E. faecalis* zeigten High-level-Aminoglykosid-Resistenz.
- Demographische und klinische Parameter sind in Tabelle 1 zusammengefasst. In AC-Gruppe mehr chronische Niereninsuffizienz, Neoplasien, Transplantation und Healthcare-associated Infektion (HAI), aber weniger HIV-Infektionen. 34% und 37% hatten Prothesen-IE.
- Behandlung und Mortalität im Spital sind in Tabelle 2 zusammengefasst. In AG-Gruppe häufiger Nebenwirkungen overall, Notwendigkeit Behandlung zu stoppen wegen neuer Niereninsuffizienz.
- 60% der Pat. wurden operiert.
- 77% der Pat. lebten bei Therapieende, 73% bei Entlassung.
- Outcome in Tabelle 3: In AG-Gruppe musste Therapie gestoppt werden in 25% (vs 1% in AC-Gruppe, $P < 0.001$), hauptsächlich wegen neuer Niereninsuffizienz. Keine Unterschiede bezüglich obigen Outcome-Parametern.
- Bei Vergleich der Subgruppe mit nicht HLAR-Stämmen mehr septische paravalvuläre Komplikationen in der AC-Gruppe (40 vs 26%, $P = 0.050$)! Bei 34 (39%) der Pat. wurde Gentamicin vor Therapieende gestoppt, nach Median von 23 Tagen, nicht wegen Nebenwirkungen. Von 22 Patienten, bei denen Gentamicin wegen Nebenwirkung gestoppt wurde, erhielten 10 keine anderen Antibiotika, 10 andere Pat. neu Ceftriaxon.
- Gentamicin-Spiegel wurde bei nur 60% der Patienten monitoriert.
- Bei 37 Patienten wurde Gentamicin 1x täglich, bei 6 2x und bei 37 Pat. 3x täglich gegeben.
- **Stärken der Studie**: grösste publizierte Studie über EFIE mit genügender Anzahl Patienten in beiden Gruppen. Beide Gruppen unterschieden sich in den meisten Parametern statistisch nicht signifikant.
- **Schwächen/Einschränkungen**: observational, nicht randomisiert. Retrospektive Datensammlung in vielen Fällen. Wahl der Antibiotika zentrumabhängig: möglicher selection bias. Gentamicin wurde nicht in allen Zentren monitoriert → grössere Toxizität in der AG-Gruppe wahrscheinlich. Keine molekulare Epidemiologie bei den Infektionen, die Hospital-associated waren.
- Persönliche Anmerkung: bei vielen Patienten wurde Gentamicin vorzeitig gestoppt, d.h. viele in der AG-Gruppe wurden nicht lege artis behandelt (Intention-to-treat-Analyse).

Konklusion

Bei der Behandlung der infektiösen Endokarditis durch *E. faecalis* ist die Kombination Ampicillin-Ceftriaxon (AC) therapeutisch vergleichbar mit der Standard-Kombination Ampicillin-Gentamicin (AG). AG führte häufiger zu Niereninsuffizienz und musste deshalb häufiger gestoppt werden. AC kann ohne Risiko bei Niereninsuffizienz und unabhängig vom HLAR-Status von *E. faecalis* eingesetzt werden. Zur Bestätigung der Resultate sollte eine randomisierte kontrollierte Studie durchgeführt werden.

Siehe auch den **Editorial Commentary** von Munita JM, Arias CA und Murray BE auf den Seiten 1269–72: *Enterococcus faecalis* infective endocarditis: is it time to abandon aminoglycosides?