

## Combination of Vancomycin and $\beta$ -Lactam Therapy for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Pilot Multicenter Randomized Controlled Trial

Davis JS, Sud A, O'Sullivan MV, et al  
Clin Infect Dis. (2016) 62 (2): 173-180

### EINLEITUNG

- Australien: 24% aller *Staph. aureus*-Bakteriämien sind durch MRSA verursacht
- Höhere Mortalität bei MRSA-Bakteriämien (30% vrs. 17.7% bei MSSA)
  - Grund für die Unterschiede nicht vollständig klar, unterschiedliche Wirtsfaktoren
  - Vancomycin bedingt
    - Langsameres bakterielles Killing
    - Schlechtere Gewebspenetration
    - Langsamere Clearance der Bakteriämie
    - Assoziiert mit höherer Mortalität
  - Neue MRSA-Medikamente (Linezolid, Daptomycin, Ceftarolin) im Vergleich zu Vancomycin bei MRSA-Bakteriämie gleichwertig
- Verbesserung des Outcome durch Kombination von Vancomycin mit einem  $\beta$ -Lactam
  - Synergie von Vancomycin mit verschiedenen  $\beta$ -Lactamen in vitro-Studien
  - Mechanismus ist nicht klar (Verstärkung Wirts-eigener *S. aureus*-Abwehr-Peptide)
  - Bestätigung der Synergie im Tiermodell
  - Besseres Outcome mit einer Kombinations-Therapie in retrospektiven Studien (14) gezeigt

### METHODIK

- Randomisierte Multizenter-Studie, open-label, an 7 australischen Spitälern 01/11 bis 05/14
- Einschluss-Kriterien
  - Bakteriämie mit MRSA
  - Randomisierung innerhalb 48 Stunden nach erster positiver Blutkultur
  - 18 Jahre oder älter
  - Voraussichtliche Hospitalisationsdauer länger als 7 Tage
- Ausschluss-Kriterien
  - Allergien auf Glykopeptide oder  $\beta$ -Lactam-Antibiotika
  - Schwere Niereninsuffizienz (eGFR <10 ml/min)
  - Polymikrobielle Bakteriämie
  - Vorherige Teilnahme an der Studie
  - Schwangerschaft
  - Einschluss des Patienten durch behandelnden Arzt abgelehnt
  - Laufende Therapie mit einem  $\beta$ -Lactam-Antibiotikum
- Intervention
  - Standardtherapie mit Vancomycin i/v, Zieldosis 15 mg/l
  - Kombinationstherapie mit Vancomycin und Flucloxacillin 2 gr i/v alle 6 Stden für 7 Tage
  - Gesamt-Therapiedauer mit Vancomycin abhängig vom behandelnden Arzt
- Outcome
  - Primärer End-Punkt: Dauer der MRSA-Bakteriämie (tägl. BK)
  - Sekundärer End-Punkt: Sicherheit, Nephro- und Hepatotoxizität  
Mortalität jedwelcher Ursache nach 28 und 90 Tagen

Relaps-Bakteriämie  
Metastatische Streuung innerhalb 10 Tage  
ICU-Verlegung, Septischer Schock

- Bestimmung der MHK
- Genotypisierung der Isolate
  
- Subgruppenanalysen
  - Unkomplizierte versus komplizierte MRSA-Bakteriämie (intravaskuläre Fremdkörper, Gelenks-Endoprothese, persistierendes Fieber, Endokarditis, osteoartikuläre, intraabdominale oder ZNS-Infektion, metastatische Streuung)
  - Vancomycin-MHK <1,5 g/l vrs. >1,5 g/l
  - Erste Dosis Flucloxacillin innerhalb 48 Stunden nach Diagnose-Stellung
  - Healthcare vrs. community-associated MRSA

## RESULTATE

- Screening von 380 Patienten, davon 60 Patienten eingeschlossen
  - 29 Standard-Therapie mit Vancomycin
  - 31 Kombinations-Therapie mit Vancomycin und Flucloxacillin
- Ausgeglichene Baseline-Charakteristika
- Mittlere Dauer der Bakteriämie
  - Standard-Therapie 3 Tage
  - Kombinationstherapie 1.9 Tage
- Anteil der Bakteriämien länger als 3 Tage; länger als 7 Tage
  - Standard-Therapie 8/29 (28%); 4/29 (14%)
  - Kombinationstherapie 4/31 (13%); 1/31 (3%)
- Dauer bis 90% der Patienten die Bakteriämie gecleart haben:
  - Standard-Therapie 9 Tage
  - Kombinationstherapie 4 Tage
- Subgruppen-Analyse
  - Grösserer Benefit bei MRSA-Bakteriämie mit MHK > 1,5 mg/l
  - Grösserer Benefit bei Healthcare-associated MRSA

## DISKUSSION

- Kombination von Vancomycin mit einem Anti-Staphylokokken- $\beta$ -Lactam-Antibiotikum
  - Nicht signifikante Reduktion der Bakteriämie-Dauer um 1 Tag
  - Weniger lange Persistenz der Bakteriämie
- Zuwenig statistische Power für statistische Signifikanz
- Baseline-Charakteristika ausgeglichen, gleiche Verteilung des Schweregrades der Erkrankung bei unterschiedlicher Verteilung der osteoartikuläre und Katheter-assoziierte Infektionen (Kombinationstherapie) und der pulmonalen Infektionen (Standardtherapie)
  
- Zusätzliche Antibiotika erhöhen das Risiko zusätzlicher Adverse-Events, z.B. interstitielle Nephritis (nicht sig. Verschlechterung der GFR bei Kombinations-Therapie)
- Gentamicin: Kürzere Dauer der Bakteriämie aber kein Einfluss auf die Mortalität (26)

- Stärken der Studie
  - Randomisierte Multizenter-Studie
  - Ausgeglichene Baseline-Charakteristika
  - detaillierte bakterielle Genotypisierung und MHK-Bestimmung
- Einschränkungen der Studie
  - Zu klein für statistische Signifikanz

☞ Ermutigende Daten, dass die Kombination von Vancomycin mit einem Anti-Staphylokokken- $\beta$ -Lactam-Antibiotikum einen Benefit bei MRSA-Bakteriämie haben könnte.

Weitere Studien notwendig.