

Les aminosides
dans l'endocardite infectieuse :
Sont-ils nécessaires ?
Combien de temps ?
Combien de fois par jour ?

Catherine Chirouze
Université de Franche-Comté

The role of aminoglycosides in combination with a β -lactam for treatment of bacterial endocarditis : a meta-analysis of comparative trials

Méta-analyse des essais comparatifs publiés dans la littérature, soit 4 essais randomisés et 1 étude comparative prospective non randomisée :

- 4 / EI à *S. aureus*,
- 1 / EI à streptocoques viridans

Comparaison :

β -lactamine monothérapie vs. β -lactamine + aminoside

Pas de différence significative entre les 2 bras pour :

- Taux de mortalité
- Succès
- Echec

Moins de néphrotoxicité dans le bras β -lactamine en monothérapie

Ceftriaxone OD for 4 weeks compared with ceftriaxone plus gentamicin OD for 2 weeks for treatment of endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci

- 67 patients randomisés en 2 bras :
 - I : Ceftriaxone 2 g/j pendant 4 semaines
 - II : Ceftriaxone 2 g + Gentamicine 3 mg/kg x1/j pendant 2 semaines

Clinical outcome	N (%) patients	
	Monotherapy recipients n = 26	Combination therapy recipients n = 25
Cure without surgery	21 (80,8)	15 (60)
Cure with surgery	4 (15,4)	9 (36)
Treatment failure	1 (3,8)	1 (4)

Effect of gentamicin dosing interval therapy of viridans streptococcal experimental endocarditis with gentamicin (G) plus penicillin (P)

Treatment of experimental endocarditis caused by PSVS and PTVS (*S. sanguis* II)

Treatment group (n)	Log ₁₀ CFU/g of vegetation			
	PSVS		PTVS	
	Mean ± SD	Median (range)	Mean ± SD	Median (range)
Control (6,4)	11,3 ± 0,48	11,38 (10,7 – 11,8)	11,04 ± 0,59	11,22 (10,2 – 11,5)
Penicillin (11,11)	7,37 ± 0,69	7,54 (5,8 – 8,4)	8,19 ± 1,12	8,43 (5,9 – 9,3)
P + G 1 mg/kg/8 h (12,9)	3,94 ± 1,75	3,19 (2 – 6,9)	3,79 ± 1,78	3,29 (2 – 7,2)
P + G 3 mg/kg/24 h (12,1)	3,88 ± 1,88	2,79 (2 – 6,6)	* 3,02 ± 1,5	2,43 (2 – 6,7)
P + G 1 mg/kg/24 h (12)	6,24 ± 1,65	6,73 (3,5 – 8,5)	ND	ND

- * p<0,01
- * p<0,001
- * p>0,05

Conditions requises pour un traitement de 15 jours OD

- Infection sur valve native
- Souche sensible à la pénicilline ($\text{CMI} \leq 0,12 \text{ mg/l}$)
- Absence de complications cardiaques
 - insuffisance cardiaque
 - abcès périvalvulaire
 - troubles de la conduction
- Absence d'embolies septiques
- Pas d'insuffisance rénale (clairance créatinine $> 30 \text{ ml/min}$)
- S'assurer de la bonne réponse clinique (apyrexie stable à J7)

Importance of the aminoglycoside dosing regimen in the penicillin (P)-netilmicin (N) combination for the treatment of *Enterococcus faecalis*-induced experimental endocarditis

Results of therapy and bacterial titers in serum after treating *E. faecalis*-infected rabbits for 4 days

Treatment (no. of animals)	Regimen	Log ₁₀ CFU/g of vegetation (mean ± SD)	Median STB (range) after :	
			1 h	24 h
Control (7)		8,98 ± 0,56		
P (8)	10 ⁶ U bid	7,06 ± 0,56 *	1/2 (<1/2-1/2)	<1/2 (<1/2-<1/2)
P + N (7)	10 ⁶ U bid + 2 mg/kg tid	6,30 ± 0,61 *	1/4 (1/2-1/4)	<1/2 (<1/2-<1/2)
P + N (8)	10 ⁶ U bid + 4 mg/kg tid	4.93 ± 0,89	1/8 (1/8-1/16)	1/2 (1/2-1/4)
P + N (8)	10 ⁶ U bid + 12 mg/kg od	6,20 ± 1,06 *	1/32 (1/32-1/64)	<1/2 (<1/2-<1/2)

bid : twice daily tid : three times daily od : once daily

STB : "bactericidal titer in serum", la plus haute dilution qui tue 99,9% de l'inoculum de départ

* p<0,01

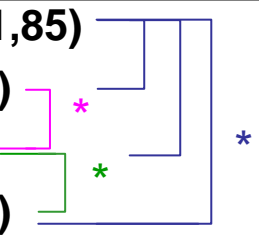
* p<0,05

⇒ Aminosides en 3 fois par jour ?

Treatment of experimental endocarditis due to *Enterococcus faecalis* using once-daily dosing regimen of gentamicin plus simulated profiles of ampicillin in human serum

Treatment of experimental endocarditis caused by *E. faecalis* J4 with a humanlike profile of ampicillin (2 g/4h) alone or in combination with gentamicin

Treatment group (n)	Log ₁₀ CFU/g of vegetation	
	Mean ± SD	Median (range)
Control without treatment (9)	11,23 ± 0,6	11,6 (10,39 - 11,85)
A 2 mg x6/j IV (10)	7,7 ± 0,54	7,5 (7,13 - 8,84)
A + G [2 mg/kg tid SC] (8)	5,95 ± 0,49	6 (5,26 - 6,6)
A + G [6 mg/kg od SC] (9)	6,11 ± 0,75	6,1 (4,95 - 7,42)



* p<0,001

* p<0,01

* p=0,7

⇒ Gentamicine OD ou TID : pas de différence significative

Pharmacodynamics of vancomycin and ampicillin alone and in combination with gentamicin once daily or thrice daily against *Enterococcus faecalis* in an *in vitro* infection model

Residual organisms at 72h and time to 99,9% reduction in bacterial density in the *in vitro* model

Antibiotic regimen	Time (h) to 99,9% reduction in cfu/g	cfu/g at 72h
Growth control	NA	10,1 ± 0,21
Gentamicin q8h	NA	8,6 ± 0,12
Gentamicin qd	NA	8,8 ± 0,36
Ampicillin q6h	25,3 ± 0,37 ^d	2,9 ± 0,17 ^{a,c}
Ampicillin q6h + gentamicin q8h	17,2 ± 2,31 ^{b,c}	* 2,4 ± 0,51 ^{a,c}
Ampicillin q6h + gentamicin qd	20,6 ± 1,32 ^c	* 2,3 ± 0,37 ^{a,c}
Vancomycin 1 g 12h	NA	7,7 ± 0,05 ^a
Vancomycin 1 g 12h + gentamicin q8h	33,6 ± 0,50 ^b	* 4,6 ± 0,12 ^{a,b}
Vancomycin 1 g 12h + gentamicin qd	28,2 ± 0,64 ^b	* 4,1 ± 0,92 ^{a,b}

Regimens statistically (p<0,001) different from : ^agrowth control, ^bmonotherapy, ^cvancomycin monotherapy or combination, ^dvancomycin + gentamicin q8h. NA, not achieved.

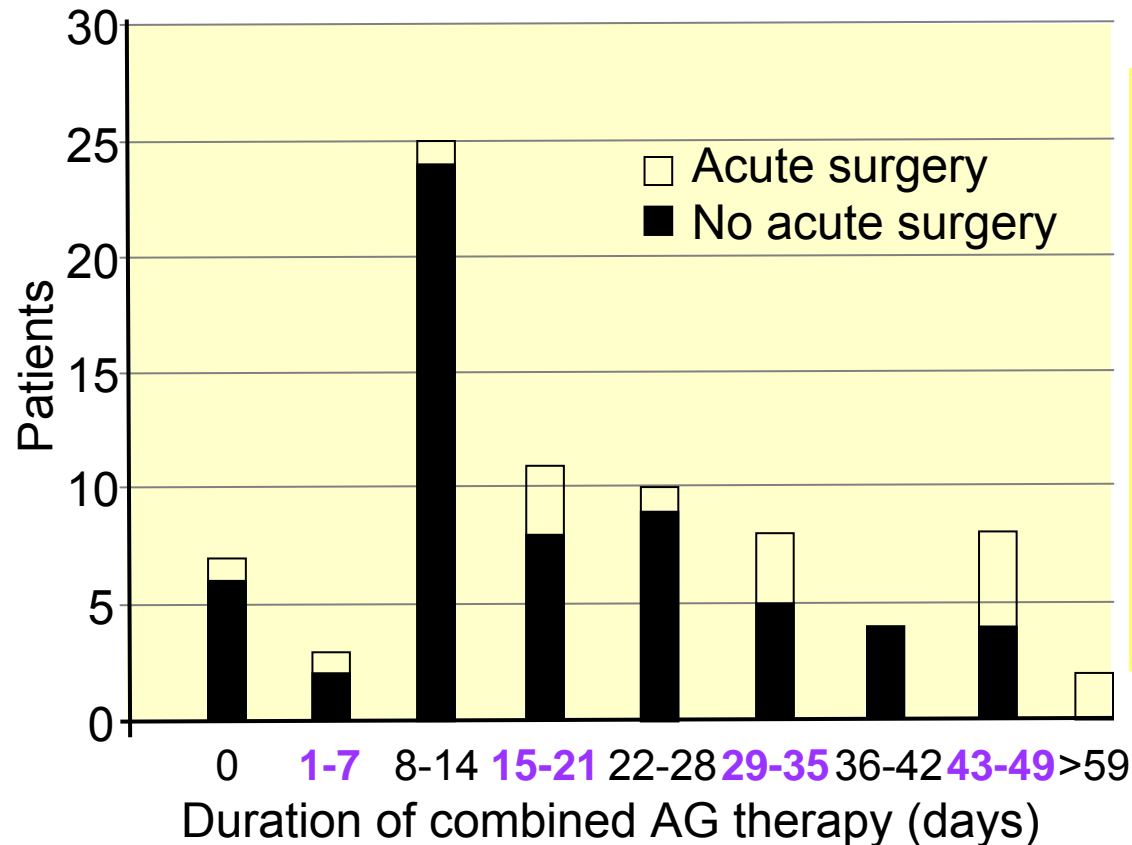
* p>0,5

⇒ Aminosides en 1 fois par jour ?

Enterococcal endocarditis in Sweden, 1995-1999 : Can shorter therapy with aminoglycosides be used ?

Etude observationnelle de 93 cas d'EI à entérocoques issus de la cohorte nationale suédoise (1995-1999)

Duration of combined aminoglycoside (AG) therapy in 75 episodes of enterococcal endocarditis that were cured



Devenir

- Taux de guérison : 81%
- Taux de décès : 16%
- Taux de rechute : 3%

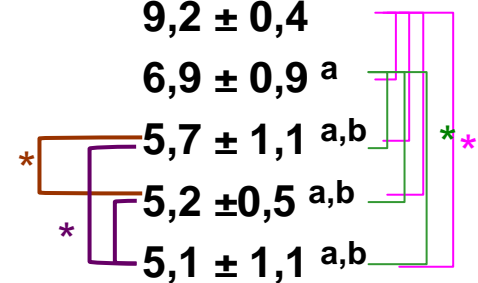
Durées médianes de trt

- Totale : 42 jours
- Aminosides : 15 jours

Efficacy of ampicillin combined with ceftriaxone and gentamicin in the treatment of experimental endocarditis due to *Enterococcus faecalis* with **no** high level resistance to aminoglycosides

Results of the therapeutic groups of rabbit experimental endocarditis due to the *Enterococcus faecalis* EF91 strain, using human-like pharmacokinetics

Treatment group	n survivors / n total	EF91 [\log_{10} CFU/g vegetation (mean \pm SD)]
Control	11 / 18	9,2 \pm 0,4
Ampicillin 2 g/4h	13 / 16	6,9 \pm 0,9 ^a
Ampicillin 2 g/4h + gentamicin 1 mg/kg/8h	11 / 14	5,7 \pm 1,1 ^{a,b} *
Ampicillin 2 g/4h + ceftriaxone 2 g/12h	11 / 15	5,2 \pm 0,5 ^{a,b} *
Ampicillin 2 g/4h + ceftriaxone 2 g/12h + gentamicin 6 mg/kg/24h	13 / 15	5,1 \pm 1,1 ^{a,b} *



* p < 0,05

* p : ns

* p < 0,05

* p : ns

Effectiveness of cloxacillin with and without gentamicin in short-term therapy for right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis : randomized, controlled trial

■ Trial design

90 IDUs with isolated tricuspid valve endocarditis caused by methicillin-susceptible *S. aureus*, and no systemic infectious complications.

Cloxacillin (2 g IV every 4 hours for 14 days) alone or combined with gentamicin (1 mg/kg IV every 8 hours for 7 days).

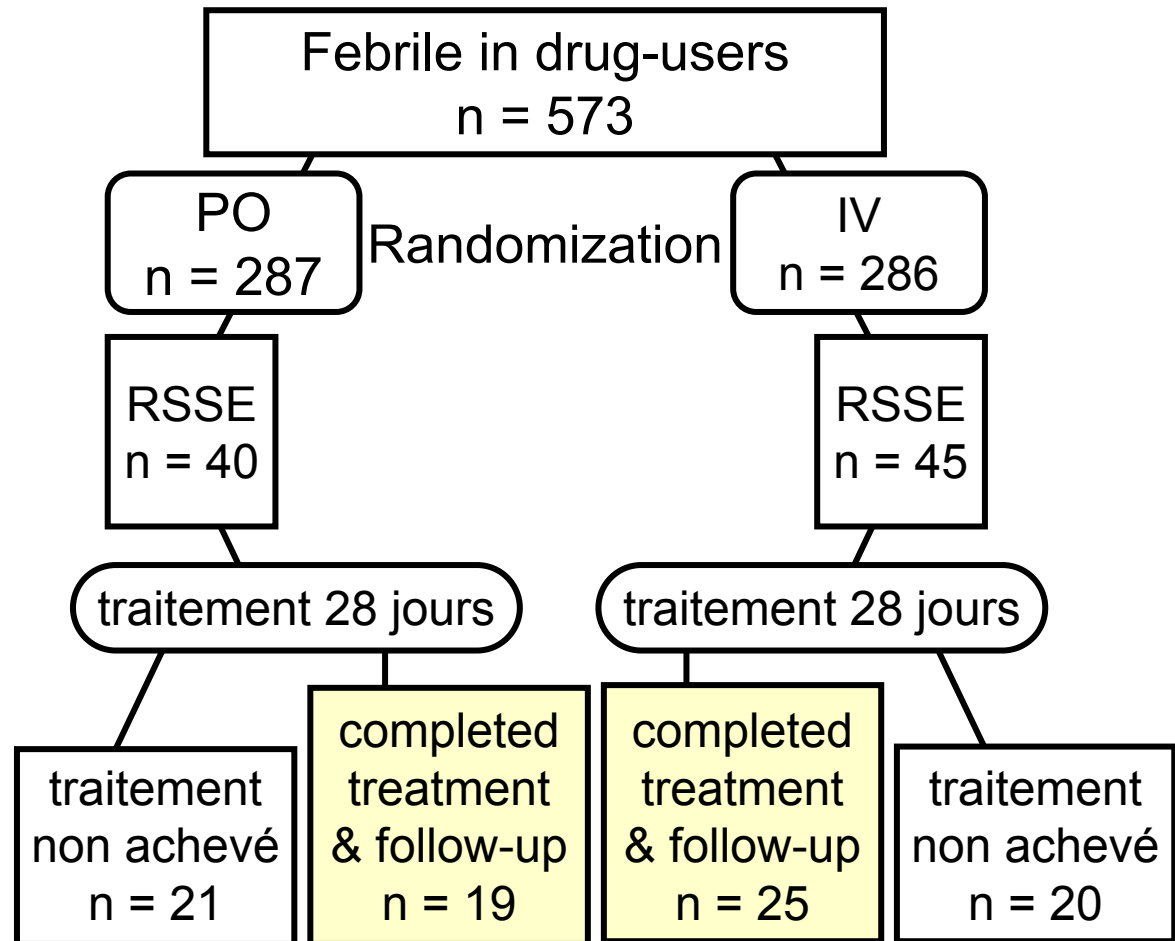
■ Results (efficacy analysis in 74 patients)

	Cloxacillin (n=38)	Cloxa. + Genta. (n=36)
Successful therapy	34 (89%)	31 (86%)
Relapse	0	1
Mean duration of fever (days)	4,2 ± 4,0	3,7 ± 3,4
Positive blood culture at day 4	1	0

⇒ Efficacité comparable : Cloxacilline (12 g/j, 14 j.)
vs. Cloxacilline (12 g/j, 14 j.) + Gentamicine (3 mg/kg/j en 3 injections, 7 j.)

Oral antibiotic treatment of right-sided staphylococcal endocarditis in injection drug users : prospective randomized comparison with parenteral therapy

- Oral Ab Rx :
Ciprofloxacin + Rifampin
- IV Ab Rx :
Oxacillin or Vancomycin
+ Gentamicin for the first
5 days
- Trial design
28 days inpatient Rx
Test of cure
Inpatient : 6/7 days after
end of Ab Rx
Outpatient : follow-up
one month later



Oral antibiotic treatment of right-sided staphylococcal endocarditis in injection drug users : prospective randomized comparison with parenteral therapy

Efficacy of PO vs. IV antibiotics

	PO	IV
a. Bacteriologic evaluation of outcome		
Cured	18	22
Failed	1	3 (p = 0,6)
b. Combined bacteriologic and projected clinical evaluations of outcome		
Cured	26	30
Failed	3	3 (p = 0,9)

⇒ Efficacité comparable : Ciprofloxacine + Rifampicine PO vs. Cloxacilline (12 g/j) ou Vancomycine IV + Gentamicine (5 jours), 28 jours de traitement

EI à staphylocoques

EI à staphylocoques sur valve prothétique

- Peu de données expérimentales et d'études cliniques
- Pénicilline anti-staphylococcique / vancomycine + gentamicine + rifampicine
- Gentamicine : 2 semaines
- Importance de la rifampicine

EI à *Bartonella*

- Au moins 15 jours de gentamicine (seule famille d'antibiotiques bactéricides *in vitro*)
- EI documentée à *Bartonella quintana* :
 - doxycycline PO + gentamicine IV
- Durée : 6 semaines

Rolain *et al.* AAC 2004

EI à hémocultures négatives

- Valve native :
 - Amoxicilline (200 mg/kg/j) + gentamicine (3 mg/kg/j) - 4 à 6 semaines
 - Vancomycine + gentamicine + ciprofloxacine (AHA 2005)
- Valve prothétique :
 - si pose < 1 an : vancomycine + gentamicine + rifampicine
 - Vancomycine + gentamicine + céfèpime + rifampicine (AHA 2005)
 - si pose > 1 an : Amoxicilline + gentamicine
 - Ceftriaxone + gentamicine +/- doxycycline (AHA 2005)

Sont-ils nécessaires ? Combien de fois par jour ? Combien de temps ?

oui	non
EI à streptocoques péni-S, non compliquée sur valve native / "schéma court" 2 semaines	EI à streptocoques péni-S non compliquée sur valve native / "schéma long" 4 semaines
EI à entérocoques	EI à entérocoques : amoxicilline + C3G ?
EI sur prothèse (streptocoques, entérocoques, staphylocoques)	
	EI <i>S. aureus</i> sur valve native (cœur droit / cœur gauche)
EI à <i>Bartonella</i>	
EI à hémocultures négatives	

Sont-ils nécessaires ? **Combien de temps ?**
 Combien de fois par jour ?

	Valve native	Valve prothétique
Streptocoques	15 jours	15 jours
<i>Enterococcus faecalis</i>	15 jours – 6 semaines	4 – 6 semaines
<i>S. aureus</i> , cœur droit, toxicomane	5 - 7 jours	15 jours
<i>S. aureus</i> , cœur gauche	max. 5 jours	15 jours

Sont-ils nécessaires ? Combien de temps ?

Combien de fois par jour ?

1 fois par jour	Plusieurs fois par jour
EI à streptocoques péni-S, non compliquée sur valve native	Les autres situations
EI à <i>Enterococcus faecalis</i> ?	