

## *Optimaliseren van het antibioticabeleid in Nederland. VII. SWAB-richtlijnen voor antimicrobiële therapie bij volwassen patiënten met infectieuze endocarditis*

In het tijdschriftnummer van 6 december 2003 geeft de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) richtlijnen voor de behandeling van infectieuze endocarditis; meestal wordt een combinatie van een  $\beta$ -lactamantibioticum met een aminoglycoside (gentamicine) aangeraden (2003:2417-21). Hierbij viel ons de aanbevolen dosering van gentamicine op die in de verschillende behandelingschema's vermeld wordt: 3 mg/kg lichaamsgewicht, 1 maal daags. Afgezien van enige oudere literatuurreferenties en een recente referentie over een kortere behandelingsduur, wordt niet duidelijk waar deze doseringsaanbeveling op gebaseerd is.

Het directe antimicrobiële en het postantibiotische effect van aminoglycosiden zijn beide afhankelijk van een hoge piekconcentratie. De piekconcentratie is met name afhankelijk van de toegediende dosis. Als er een indicatie is voor het gebruik van aminoglycosiden (gentamicine of tobramycine), gebruiken wij op onze Intensive Care daarom het volgende behandelingsprotocol: 7 mg/kg lichaamsgewicht, 1 maal daags i.v., waarbij 1 uur na toediening een topspiegel bepaald wordt. Dit is gebaseerd op een groot onderzoek (> 2000 patiënten), waarbij met deze dosering hoge streef-topspiegels werden bereikt tussen 15-20  $\mu\text{g/ml}$ .<sup>1</sup> Hierbij kwam slechts 1,2% nefrotoxiciteit voor (creatininestijging > 50  $\mu\text{g/ml}$ ) – overigens altijd reversibel – en 0,14% ototoxiciteit. Mede op grond van deze resultaten werden in 1997 aanbevelingen gepubliceerd over het gebruik van aminoglycosiden, waarbij ook de dosering van 7 mg/kg 1 dd i.v. aanbevolen wordt.<sup>2</sup>

Verder zijn micro-organismen bij endocarditis in de meeste gevallen grampositief; de minimaal remmende concentratie van grampositieve micro-organismen voor aminoglycosiden ligt meestal aanzienlijk hoger dan die van gramnegatieve micro-organismen. Ook in dit licht is de relatief lage aanbevolen dosering van aminoglycosiden moeilijk te begrijpen.

Derhalve pleiten wij ervoor in het kader van de beoogde 'optimalisering van het antibioticabeleid in Nederland' gentamicine en tobramycine vooral niet te laag te doseren.

### LITERATUUR

- <sup>1</sup> Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, Nightingale CH, Ross JW, Quintiliani R. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:650-5.
- <sup>2</sup> Freeman CD, Nicolau DP, Belliveau PP, Nightingale CH. Once-daily dosing of aminoglycosides: review and recommendations for clinical practice. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:677-86.

J.J.M. LIGTENBERG

H.G. DE VRIES-HOSPERS

J.E. TULLEKEN

T.S. VAN DER WERF

Groningen, februari 2004

Collegae Ligtenberg et al. bepleiten een veel hogere dosis gentamicine (7 mg/kg lichaamsgewicht, 1 dd i.v.) voor de behandeling van endocarditis dan de in de richtlijnen van de SWAB aanbevolen 3 mg/kg, 1 dd i.v. (2003:2417-21). Zij zien in hun argumentatie echter over het hoofd dat aminoglycosiden bij de behandeling van endocarditis door streptokokken, enterokokken of stafylokokken, uitsluitend worden gebruikt vanwege de synergistische werking met  $\beta$ -lactamantibiotica zoals penicilline, amoxicilline en flucloxacilline, of glycopeptiden zoals vancomycine.<sup>1</sup> De serumspiegel die noodzakelijk is om dit synergistische effect tegen grampositieve bacteriën te bereiken is

aanzienlijk lager dan die welke nodig is voor een bactericide effect tegen gramnegatieve pathogenen en wordt al bereikt met een relatief lage dosis gentamicine. In het diermodel van endocarditis en bij patiënten met endocarditis door enterokokken is gebleken dat met een dosis gentamicine van 3 mg/kg per dag het maximale synergistische effect wordt bereikt.<sup>2</sup> Omdat dit principe al overtuigend werd aangetoond in de jaren zeventig en tachtig van de vorige eeuw, werd in de richtlijn niet verwezen naar een recentere publicatie.

Overigens was het grote onderzoek met hoge dosering gentamicine dat Ligtenberg et al. aanhalen geen klinische trial, maar een farmacodynamische studie waarbij de mediane duur van de behandeling slechts 3 dagen was.<sup>3</sup> Toxiciteit door aminoglycosiden treedt echter vooral op bij langdurige behandeling, zoals noodzakelijk is bij endocarditis, en gehoorschade kan manifest worden na het staken van de behandeling. Patiënten met endocarditis door enterokokken werden misschien daarom óók in deze studie uitgesloten.

#### LITERATUUR

- 1 Graham JC, Gould FK. Role of aminoglycosides in the treatment of bacterial endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:437-44.
- 2 Matsumoto JY, Wilson WR, Wright AJ, Geraci JE, Washington 2nd JA. Synergy of penicillin and decreasing concentration of aminoglycosides against enterococci from patients with infective endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1980;18:944-7.
- 3 Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, Nightingale CH, Ross JW, Quintiliani R. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:650-5.

J.T.M. VAN DER MEER  
D.W.M. VERHAGEN

Amsterdam, februari 2004