

Time for Re-Evaluating Antimicrobial Regimens for Infective Endocarditis in Thailand

Pantip Chayakul, M.D.
Tada Yipintsoi, M.D.

เรื่องย่อ

การรักษา infective endocarditis ด้วยยาต้านจุลชีพในประเทศไทย : ควรเลือกใช้ regimen ไດพรอเพนทิลล์ ฉายากูล พ.บ., ธาดา ยิบอินซอย พ.บ.
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา 90110

ปัญหาของการรักษา infective endocarditis (IE) ในประเทศไทยในขณะนี้คือ ผู้ป่วยต้องอยู่โรงพยาบาลนาน 2-4 สัปดาห์ เพื่อรับการรักษาด้วยการฉีดยาต้านจุลชีพเข้าหลอดเลือด (IV) ในขณะที่เรามีเตียงรับผู้ป่วยอยู่น้อย ภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยา IV นานๆ และค่าใช้จ่ายในการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อเสพติคและที่ยากจนซึ่งโรงพยาบาลต้องรับภาระ ดังนั้นจึงควรมี regimen ของยาต้านจุลชีพที่สามารถลดจำนวนวันที่ผู้ป่วยต้องอยู่โรงพยาบาล และมีราคาถูกลง ตัวอย่างของ regimen ที่เข้ากับจุดประสงค์ดังกล่าวคือการรักษาแบบผู้ป่วยนอกโดยใช้ยาต้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์นานคือ ceftriaxone IV วันละครั้งนาน 4 สัปดาห์ ซึ่งได้ผลดีในการรักษา IE ที่เกิดจาก viridan streptococci เหมือนกับ conventional regimen แต่มีข้อเสียคือราคาแพงมาก อีกวิธีหนึ่งคือ ให้ยา IV ขณะที่ผู้ป่วยอยู่ในโรงพยาบาลใน 3-7 วันแรก แล้วเปลี่ยนเป็นยารับประทานทำให้ผู้ป่วยกลับไปรักษาต่อที่บ้านได้ ยารับประทานที่เหมาะสมสำหรับ streptococcal IE คือ amoxicillin ขณะนี้ทางโรงพยาบาลสงขลานครินทร์กำลังศึกษาการรักษาด้วย penicillin G ขนาดสูง IV 3 วัน แล้วเปลี่ยนเป็น amoxicillin รับประทานจนครบ 28 วัน ส่วน staphylococcal IE นั้น จากการรักษาที่โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ด้วย cloxacillin IV 3-14 วันแรก แล้วตามด้วย dicloxacillin ร่วมกับ probenecid รับประทานต่อจนครบ 28 วัน พบว่าได้ผลดีสามารถลดเวลาที่ผู้ป่วยอยู่โรงพยาบาล และลดค่าใช้จ่ายได้

เนื่องจากผู้ป่วย IE ที่รับไว้ในแต่ละโรงพยาบาลมีจำนวนไม่มากนัก การที่จะศึกษา regimen ใหม่ ๆ ให้เป็นที่ยอมรับเป็นมาตรฐานจะต้องมีจำนวนผู้ป่วยมากเพียงพอ ซึ่งต้องใช้เวลาานานมาก จึงควรมีการร่วมมือระหว่างสถาบันต่างๆ ทั้งนี้ผลประโยชน์ที่จะได้รับคือ สามารถรักษา IE ได้ผลดีด้วย regimen ที่ค่าใช้จ่ายและเวลาอยู่ในโรงพยาบาลลดลง (วารสารโรคติดเชื้อและยาต้านจุลชีพ 2537;11:95-7.)

Key words : Infective endocarditis, antimicrobial regimens, out-patient therapy

Reprint request : Assoc. Prof. Pantip Chayakul, M.D., Department of Medicine, Faculty of Medicine, Prince of Songkhla University, Hat Yai, Songkhla 90110, Thailand

In developed countries, re-assessment of therapy for infective endocarditis (IE) is necessitated by the high cost of hospitalization, the possible harm and/or litigation from nosocomial infection and from complications related to parenteral therapy(1-3). The recent recommendations of the American Heart Association on parenteral administration of antimicrobial drugs for IE(4) could still be improved. In our country, the problems with hospitalization of IE patients rest on lack of beds, lack of compliance once improved for the patients would not want to stay any longer in the hospital and the financial burden born by the state on the cost of intravenous (IV) drugs particularly among the poor and social outcasts such as IV drug users and human immunodeficiency virus-infected patients. Thus, alternative regimen is also needed but for different reasons. In this editorial, we wish to present some potentially effective antibiotic regimen which may be less costly and may reduce the duration of hospital stay. We will cite examples only as it pertains to the commonly encountered *Staphylococcus aureus* and streptococcal IE.

For uncomplicated IE due to penicillin-susceptible viridans streptococcus (penicillin MIC < 0.1 mg/L), high dose IV penicillin G for 4 weeks had been replaced by a 2-week course of IV penicillin G with an aminoglycoside(4). This is based on the synergism between of beta-lactam drug and aminoglycoside(5). This regimen still requires several injections of drugs daily. For out-patient therapy, a long acting antibiotic such as ceftriaxone can be given as IV or IM once daily(6,7). For Thailand, this is expensive (25,200 Bahts for a 4-week course) and once the patients feel better, they may not return. In patients with IE due to methicillin-sensitive staphylococci, a 4-6 weeks parenteral anti-staphylococcal penicillin had always been advised(4). The long half-life antibiotic that can be used for staphylococcal IE is teicoplanin, a glycopeptide which is related to vancomycin(8), but the result was not encouraging(8-9) perhaps the dose is too low. The cost is probably prohibitive to us. Teicoplanin is not yet available in Thailand, but it is bound to be more expensive than vancomycin (the cost of a 4 week vancomycin is 107, 200 Bahts).

We think that the duration of IV therapy can be shortened, being initiated in the hospital where the susceptibility, cardiovascular risk factors and complications can be properly evaluated and then followed by oral therapy. The oral drugs should be bactericidal against the causative organisms, have good bioavailability

and have low protein binding(10). Amoxicillin meets these criteria for the treatment of streptococcal IE(11) whether used singly for 4 weeks(12) or given after IV ceftriaxone(7). In a preliminary study on 6 patients with penicillin-sensitive streptococcal IE, we found that 1-week IV penicillin G followed by a second week of oral amoxicillin together with 2 week of IV gentamicin resulted in complete bacteriological cure(13). Perhaps 3 days of IV penicillin G and gentamicin followed by oral amoxicillin to complete the 4 weeks should also work in penicillin-susceptible streptococcal IE. The cost of this new regimen would be 1,570 Bahts plus 4 days hospital stay as compared to 1,758 Bahts for the 2 week IV PGS plus gentamicin.

In the same vein, oral dicloxacillin plus probenecid of Thailand can be used for staphylococcal IE(12). We(14) and Parker, et al(15) successfully treated both right and left-sided staphylococcal IE with IV cloxacillin for 3-14 days followed by oral dicloxacillin plus probenecid for a total of 4 weeks. The cost is 2,650 Bahts comparing with 4,650 Bahts for 4-weeks IV cloxacillin. Another successful regimen was 4 weeks of ciprofloxacin (IV then oral) and oral rifampin(16). A major limitation of quinolone therapy for *S.aureus* infection is the rapid development of resistance(17).

From the few cited examples we hoped to have pointed out that IE therapy can be made more 'friendly' to the patient and to the hospital. Such friendliness would encourage compliance. However, these new regimens need substantiation which may be hard to do in Thailand because of the 'independence' of our physicians. Perhaps the Infectious Disease Association of Thailand can set the example by coordinating therapeutic trials for this disease. Such effort would make us proud in being able to lead the field and in working together despite affiliations and lastly, it may make the treatment more cost-effective.

References

1. Maki DG, Goldman DA, Rhame FS. Infection control in intravenous therapy. *Ann Intern Med* 1973;79:867-87.
2. Ferguson RL, Rosett W, Hodges GR, Barnes WG. Complications with heparin-lock needles. *Ann Intern Med* 1976;85:583-6.
3. Gerberding JL, Hopewell PG, Kaminsky LS, Sande MA. Transmission of hepatitis B without transmission of AIDS by

- accidental needlestick. N Engl J Med 1985;312:56.
4. Bisno AL, Dismukes WE, Durack DT, et al. Antimicrobial treatment of infective endocarditis due to viridans streptococci, enterococci and staphylococci. JAMA 1989;261:1471-7.
 5. Sande MA, Irvin RG. Penicillin-aminoglycoside synergy in experimental *Streptococcus viridans* endocarditis. J Infect Dis 1974;129:572-6.
 6. Stamboutian D, Bonvehi P, Arevalo C, et al. Antibiotic management of outpatients with endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. Rev Infect Dis 1991;13 (suppl 2):S 160-3.
 7. Francioli P, Etienne J, Hoigne R, et al. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone sodium for 4 weeks : efficacy and outpatient treatment feasibility. JAMA 1992;267:264-7.
 8. Celain P, Krause KH, Vaudaux R, et al. Early termination of a prospective randomized trial comparing teicoplanin and flucloxacillin for treating severe staphylococcal infections. J Infect Dis 1987;155:187-91.
 9. Gilbert DN, Wood CA, Kimbrough RG, The Infectious Diseases Consortium of Oregon. Failure of treatment with teicoplanin at 6 micrograms/kilogram/day in patients with *Staphylococcus aureus* intravascular infection. Antimicrob Agents Chemother 1991;35:79-87.
 10. Smith AL. Oral antibiotic therapy for serious infections. Ann Rev Med 1988;39:171-84.
 11. Spyker DA, Rugloski RJ, Vann RL, et al. Pharmacokinetics of amoxicillin : dose dependence after intravenous, oral and intramuscular administration. Antimicrob Agents Chemother 1977; 11:132-41.
 12. Gray IR. Management of infective endocarditis. J Royal Coll Physician London 1981;15:173-8.
 13. Chayakul P, Akaravinake A, Yipintsoi T. Streptococcal endocarditis treated with a two-week antibiotic regimen : preliminary report of a partial oral regimen. J Med Assoc Thai (in press).
 14. Chayakul P, Yipintsoi T. Intravenous followed by oral antimicrobial therapy for staphylococcal endocarditis. J Med Assoc Thai (in press).
 15. Parker RH, Fossieck B. Intravenous followed by oral antimicrobial therapy for staphylococcal endocarditis. Ann Intern Med 1980;93:832-4.
 16. Dworkin RJ, Lee BL, Sande MA, Chambers HF. Treatment of rightsided *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug users with ciprofloxacin and rifampin. Lancet 1989;ii:1071-3.
 17. Neu HC. Bacterial resistance to fluoroquinolones. Rev Infect Dis 1988;10 (suppl 1):S 57-63.