

İnfektif Endokarditlerde Güncel Antimikrobiyal Tedavi



Doç.Dr. Serap Şimşek Yavuz
Siyami Ersek Göğüs, Kalp ve
Damar Cerrahisi Hastanesi

Güncel Antimikrobiyal Tedavi

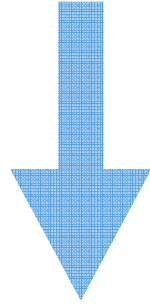
enfeksiyon konak savunmasının yetersiz olduğu bir alanda

+

enfeksiyon içinde bakteri yoğunluğu çok fazla (10^9 - 10^{10} KOB/gr)

+

mikroorganizmaların metabolik aktivitesi yavaş



antimikrobiyal tedavi zor

+

cerrahi girişim

Güncel Antimikrobiyal Tedavi/ Genel İlkeler

Bazı durumlarda oral :

*Brusella -doksisiklin, rifampisin, SXT, siprofloksasin

*Yapay kapak stafilokok - rifampisin

Parenteral

*HACEK - siprofloksasin, *VRE - linezolid

APAT :

Uzun Süreli

*İlk 2 hafta yatırılır. (↑↑Emboli, KKY riski)

*Duyarlı streptokok+<3 aylık

hastalık+komplikasyon yok □APAT uygun olabilir

-Hastane ve deneyimli hekime kolay

ulaşım

-Günlük hemşire viziti

-Haftalık hekim viziti

Sidal ajanlarla

Monteiro CA. Curr Infect Dis Rep 2001: 319

Andrews M. Clin Infect Dis 2001: 33: 209.

Sinerjik kombinasyon tedavisi

Güncel Antimikrobiyal Tedavi/ Genel İlkeler

Uzun süreli

Genellikle 4-6 hafta (8-12 hafta olabilir)

Duyarlı viridans streptokok İE: 2 haftalık kombinasyon tedavisi

Sağ kalp MSSA doğal kapak İE (IVDU): 2 haftalık kombinasyon tedavisi

Komplikasyon +, >7 gün ateş, HIV+, >1cm vejetasyon □ 4 haftalık tedavi

Tedavinin süresi, kan kültürünün negatifleştiği ilk günden itibaren hesaplanır.

Doğal kapak İE nedeni ile opere olmuş hastada tedavinin kalan süresi

kapak kültürü +: yapay kapak için önerilen tam süre tedavi verilir

kapak kültürü -: Yapay kapak için eksik kalan süre tamamlanır

Güncel Antimikrobiyal Tedavi/ Genel İlkeler

Sinerjik kombinasyon

Dayanak genellikle laboratuvar verileri ve hayvan deneyleri

En güçlü dayanak: Enterokok İE için var

Mevcut klinik verilerin metaanalizi, stafilokok ve viridans streptokok doğal kapak İE'de kombinasyonun etkinliğini desteklememektedir.

Mortalite, tedavi başarısı ve cerrahisiz tedavi başarısında, betalaktam monoterapisi ile aminoglikozitli kombinasyon tedavisi arasında fark yok

Nefrotoksisite kombinasyonda daha yüksek



Büyük, çok merkezli randomize, kontrollü klinik çalışmalar gerekli.....

Falagas ME. J Antimicrob Chemother
Le T. Clin Infect Dis 2003:615

Maksimum sinerji için antibiyotikler aynı anda veya yakın aralarla uygulanmalı.

Güncel Antimikrobiyal Tedavi/ Genel İlkeler



Etkenin izolasyonu ve tür düzeyinde adlandırılması



MİK değerleri



Yakınmaların süresi



Doğal-yapay kapak varlığı

bilinmelidir.

Güncel Antimikrobiyal Tedavi

Penisilin G MiK $\leq 0.12\mu\text{g/ml}$

- Penisilin G 12-18 MU veya seftriakson 2gr: doğal 4, yapay 6 hafta
- Penisilin G veya seftriakson (doğal 2, yapay 6 hafta) + **Gentamisin**
3mg/kg/tek dozda: doğal-yapay 2 hafta

Penisilin G MiK $>0.12-\leq 0.5\mu\text{g/ml}$

- Penisilin G 24 MU veya seftriakson 2gr (doğal 4, yapay 6 hafta)+ **Gentamisin**
3mg/kg/ 24 h/ tek dozda (doğal 2, yapay 6 hafta)

Güncel Antimikrobiyal Tedavi

Penisilin G $MİK > 0.5 \mu g/ml$

Enterokok endokarditi gibi tedavi edilmelidir

Abiotrophia spp., *Granulicatella* spp. (NVS) ve *Gemella* spp.

Antimikrobiyal duyarlılık zor, sonuçlar güvenilir değil.

Tedavileri zor.

Enterokok İE gibi tedavi edilmeli.

İE etkeni olan viridan streptokoklarda penisilin direnci %13

Uygun olabilenler

~~E. faecalis~~
ay kortik iE, kan kültüründe
ccus spp.
vankomisin+Gentamisin
12. günü kreatinin 2.5

E. faecalis
n G MIK: 1.5 mcgr/ml
negatif
laktamaz negatif
: Ampisilin+Gentamisin olmalıydı...

Güncel yapılması gerekenler:

iE etkeni olarak izole edilmiş tüm enterokok kökenlerinde

- 1) Tür düzeyinde tanımlama
- 2) PG ve vankomisin MIK değerleri
- 2) Beta laktamaz testi
- 3) Aminoglikozit direnci: Hem gentamisin hem streptomisin

Enterokoklarda (invitro ve hayvan deneyi):

Penisilin G+gentamisin > Vankomisin+gentamisin

Nefro-ototoksik etki:

Vankomisin+Gentamisin > Penisilin G+Gentamisin

Baddour LM. Circulation 2005; 111: e394

Güncel Antimikrobiyal Tedavi

Penisilin, gentamisin, vankomisin duyarlı

Ampisilin 12 gr veya Penisilin G24 MU +gentamisin 3mg/kg/ 3 dozda -4-6 hafta

*91 enterokok İE'de 4 yerine 2 haftalık gentamisin tedavisi
- tedavi başarısı aynı(%81)
- daha az nefrotoksik etki
Olaison L. CID 2002;34: 159.

Yüksek düzey gentamisin direnci

Her iki aminoglikozit de test edilmelidir.

Ampisilin 12 gr veya Penisilin G 24 MU+ duyarlı ise streptomisin 15 mg/kg/2 dozda-4-6 hafta

Her iki aminoglikozit direnci

Tek beta laktam veya vankomisin 12 hafta

Sinerjistik 2 beta laktam kombinasyonu: (Farklı PBP hedeflerinin saturasyonu) Le A. CID 2006; 36: 615

- Ampisilin+seftriakson (4gr) Gavalda J. ICAAC 2001:Abstract 1342
- Ampisilin+İmipenem Brandt CM. J Infect Dis 1996: 909

Beta laktamaz pozitif: Sulbaktam-ampisilin+gentamisin -6 hafta

Penisilin G dirençli (> 16µg/ml): vankomisin+gentamisin -6 hafta

rifampisin eklenmez (invitro antagonistik etki) Megran D. Clin Infect Dis 2003; 15: 63

Vankomisin dirençli: Ampisilin, Teikoplanin, Linezolid, QD, Daptomisin ≥ 8 hafta

İE'de Güncel Antimikrobiyal Tedavi

Yapılabilenler:

AVP da abse
k tedavisi,
perde penisilin G ve
levam
iki ha penisilin G
stirn G duyarlı KNS ile yapay
oak İE

Güncel yapılması gerekenler:

*Doğal kapak: Genellikle metisilin duyarlıdır :
Beta laktam + gentamisin. Penisilin G, duyarlı
ise (*S.lugdunensis*!!) kullanılabilir. Metisilin
duyarlı kökenlerde beta laktam >vankomisin
*Yapay kapak: Genellikle metisilin dirençlidir.
Vankomisin+gentamisin+rifampisin

Chu VH. Clin Infect Dis 2004; 39: 1527

İE'de Güncel Antimikrobiyal Tedavi

Metisilin duyarlı, doğal kapak

Nafsilin 12 gr veya sefazolin 6 gr 6 hafta+ gentamisin 3mg/kg/24 h/3 dozda -3-5 gün (obsiyonel, bazı merkezler kullanmıyor Winston LG. Curr Cardiol Rep 2006: 102)

Sefazolin, deneysel MSSA İE'de nafsilinden daha az etkili: Klinik önemi?

Antimicrob Agents Chemother 1993; 554.

MSSA İE'de tedavi başarısızlığı olgu sunumu: Tip A β laktamaz??

Nannini EC. Clin Infect Dis 2003; 1194.

Nafsilin tedavisi, vankomisinden etkindir.

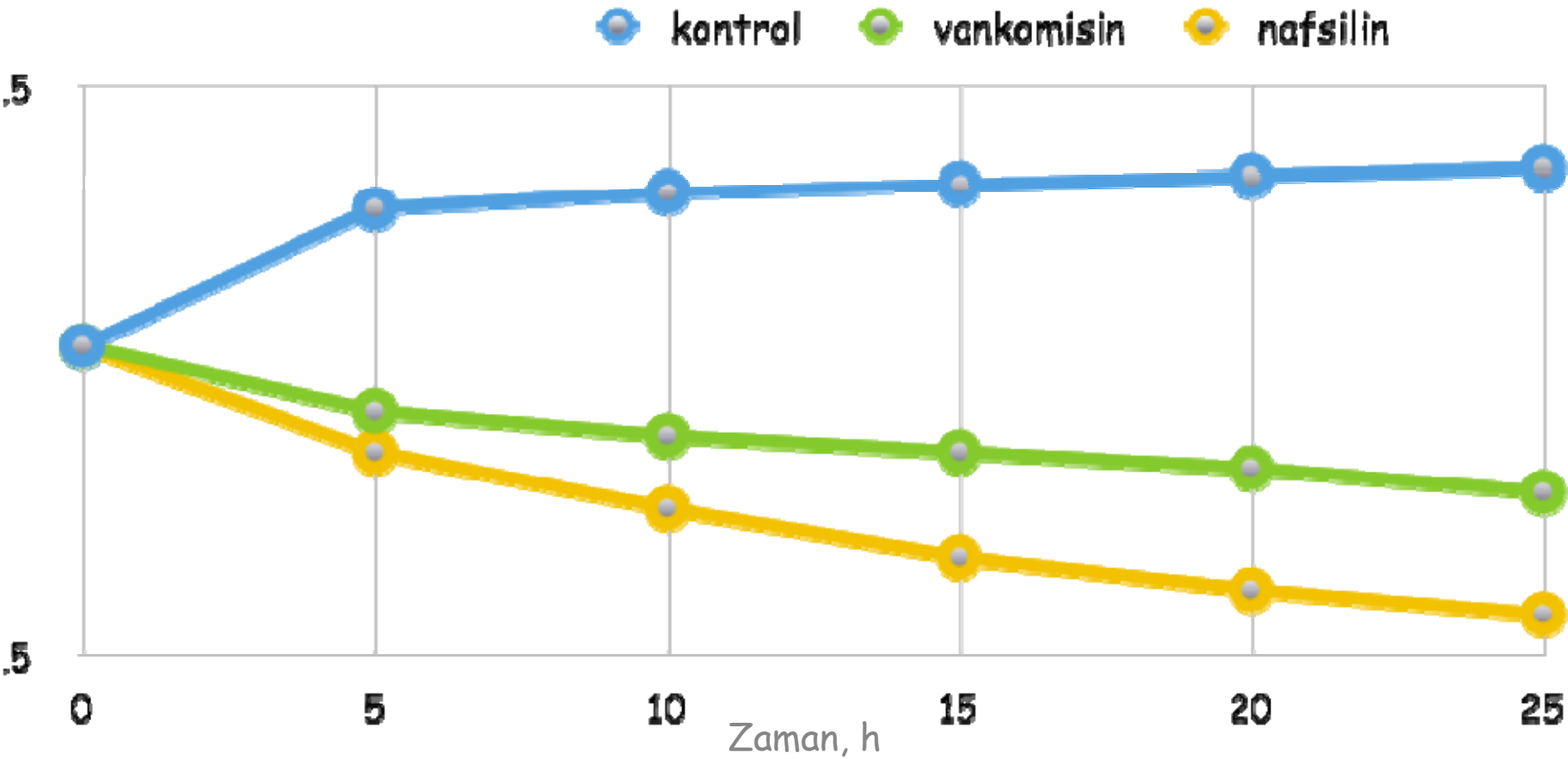
MSSA İE'de Vankomisinle %38, nafsilinle %1.4 tedavi başarısızlığı

Small PM Antimicrob Agents Chemother 1990: 1227

Bakteremilerde, vankomisinle %20, nafsilinle %4 tedavi başarısızlığı

Chang FY. Medicine (Baltimore) 2003: 333.

İE'de Güncel Antimikrobiyal Tedavi



MSSA'da zaman ölüm eğrisi

Metisilin duyarlı yapay kapak

Nafsilin 12 gr veya sefazolin 6 gr+ rifampisin 900 mg/oral 3 dozda 6 hafta+
gentamisin 3mg/kg/24 h/3 dozda - 2 hafta

Yüksek bakteri yoğunluğunda, rifampisin dirençli subpopulasyonlarla karşılaşılabilir.

Rifampisin, nafsilin+gentamisin başlandıktan **2 gün sonra** başlanmalıdır.

MRSA İE'de Güncel Antimikrobiyal Tedavi

Metisilin dirençli doğal ve yapay kapak

Optimal tedavi henüz yok Stevens DL. Clin Infect Dis 2006: 551

1. seçenek: Vankomisin 30mg/kg- protezse + rifampisin 900 mg/oral 3 dozda-6 hafta + gentamisin 3mg/kg/ 24 h/ 3 dozda / 2 hafta

Vankomisin kan seviyesi izlenmelidir: Tepe 30-40 μ g/ml, vadi 12 μ g/ml olmalıdır

Gentamisin dirençli:

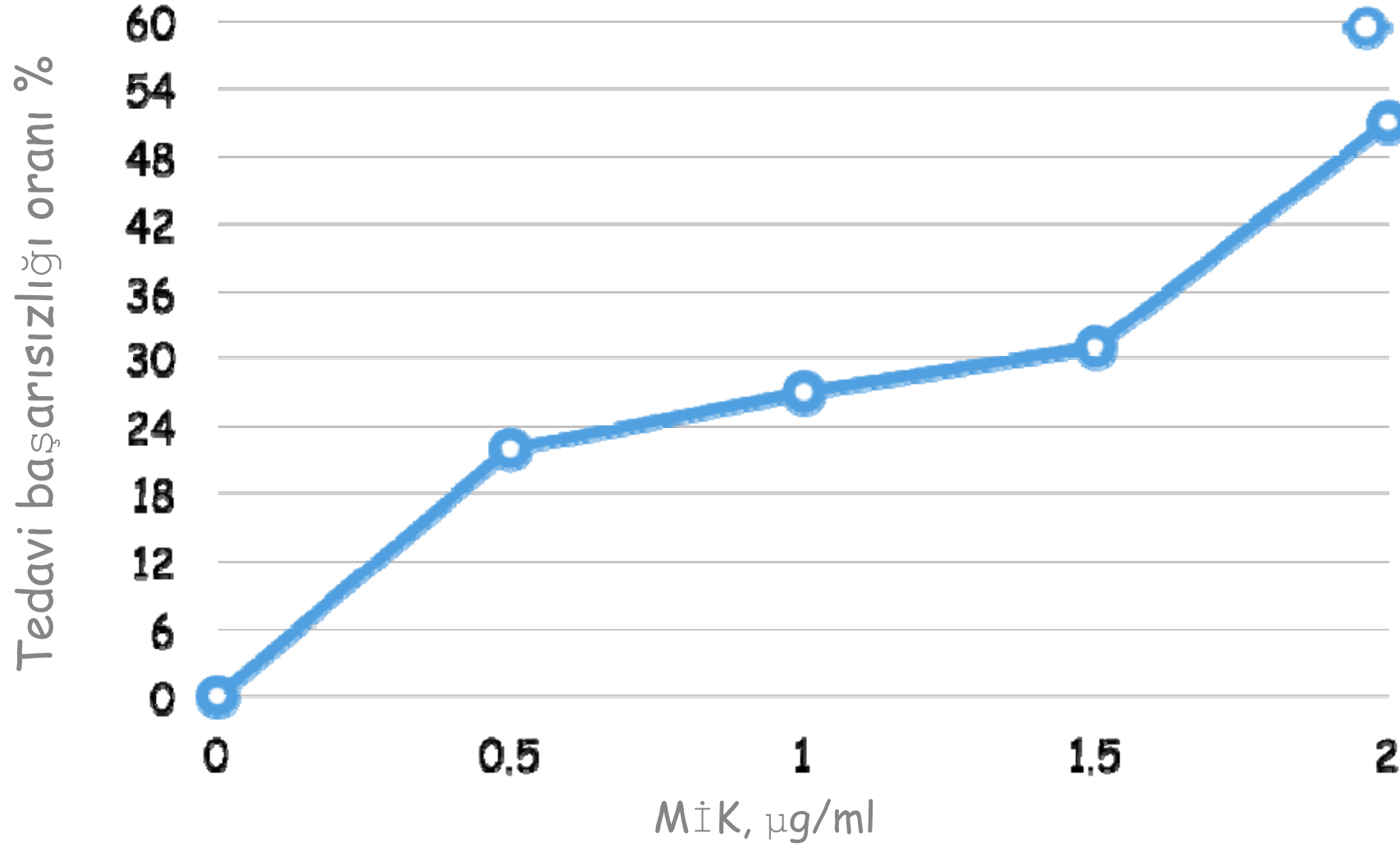
DeneySEL MRSA İE'de; vankomisin + netilmisin, tek başına vankomisine göre daha etkin değil
Perdikaris G. Antimicrob Agents Chemother 1995: 2289

MRSA İE'de Vankomisinle tedavi başarısızlığı: Bakteremi süresi ortalama 7 gün

Yavaş bakterisidal

Kötü doku penetrasyonu

MRSA İE'de Güncel Antimikrobiyal Tedavi



MRSA'da vankomisin tedavi başarısızlığı ile MİK arasındaki ilişki

MRSA İE'de Güncel Antimikrobiyal Tedavi

2. seçenek: Daptomisin 6 mg/kgX1 Segreti JA. Pharmacotherapy 2006: 347

İlk seçenek olacağını düşünenler var ???.....

Cunha BA. Heart Lung 2005: 442, Cunha BA. Clin Microbiol Infect 2005; Suppl 3: 33, Stevens DL. CID 2006; 42: S51

Hızlı bakterisidal etkinlik

Uzun PAE

Yüksek plazma konsantrasyonu

DeneySEL MRSA İE'de daptomisin >vankomisin, daptomisin+rifampisin> daptomisin

Sakoulas G. Antimicrob Agents Chemother 2003: 1714

MRSA İE'de Güncel Antimikrobiyal Tedavi

Daptomisin, *S. aureus*'a bağlı sağ kalp MRSA+MSSA İE'de FDA onayı aldı.
25 Mayıs 2006

Uluslararası, çok merkezli, randomize çalışma

Toplam 235 adet, *S.aureus* bakteremi (182) veya İE'li (53) hastaya daptomisin veya vanko-nafsilin+gentamisin

Bakteremilerde eşit veya daha etkin

Sağ kalp İE'de eşit etkili

Sol kalp İE'de etkinliği gösterilememiş (TOPLAM VAKA SAYISI 9)

Fowler V. ICAAC 2005; Abstract no:K-426a

Teikoplanin

Rekürrens ???? Kullanılması önerilmiyor.

Kullanılması gerekirse yüksek doz (800-1200 mg /gün) ve serum seviyeleri izlenerek (tepe $>20\mu\text{g/ml}$ olacak şekilde) kullanılmalıdır.

MRSA İE'de Güncel Antimikrobiyal Tedavi

Linezolid

Bakteriostatik

Deneysel invivo İE

Linezolid + gentamisin veya imipenem veya ertapenem: **sinerjik**

Jacqueline C. AAC 2005: 45

Jacqueline C. ICAAC 2005

Linezolid + vankomisin \leftarrow vankomisin Chiang Fu-Yu. AAC 2003: 3002

Tedavi edilmiş olgular Hill EE. Eur J Clin Microbol Infect Dis 2006: 202

Tedavi başarısızlığı Ruiz ME. Clin Infect Dis 2002; 35:1018

MRSA İE'de Güncel Antimikrobiyal Tedavi

Quinopristin-dalfopristin

Bazı kökenlere sidal Eliopoulos GM. Clin Infect Dis 2003; 36: 473

MRSA İE'de sonuç suboptimal olabilir Drew RH. J Antimicrob Chemother 2000:775

Seftobiprol

DeneySEL MRSA İE'de vankomisinle eşdeğer veya daha üstün etkinlikte

Chambers HF. Antimicrob Agents Chemother 2005: 884, Entenza JM. Antimicrob Agents Chemother 2002: 171

ME1036 (yeni karbapenem)

DeneySEL İE'de vankomisinden daha etkin Nagura J. Antimicrob Agents Chemother 2005: 3526

Güncel Antimikrobiyal Tedavi

 aler
+ iE,
tedavisi
urlerin arrodens

Güncel yapılması gerekenler:

HACEK grubunda β laktamaz + kökenler bildiriliyor

Seftriakson 2 gr

Ampisilin+sulbaktam 12 gr

Siprofloksasin 800mg/ iV 2 veya 1000 mg/oral

Güncel Antimikrobiyal Tedavi

Antimikrobiyal tedavi ve süre konusunda ortak görüş yok.

Doksisiklin+gentamisin+ rifampisin veya trimetoprim-sulfametaksazol

Gentamisin yerine streptomisin yer alabilir.

Yapay kapak İE'de rifampisinli kombinasyonlarda kumadin doz ayarlaması sorun olabilir.

Siprofloksasin veya ofloksasin kombinasyonlarda yer alabilir.

Süre : Bir yıl??

Güncel Antimikrobiyal Tedavi

Fransa'da 348 kültür negatif *E*'in serolojik, kültür, histopatoloji ve moleküler yöntemlerle incelemesi

Etken %48'inde *C.burnetii*, %28'inde *Bartonella ssp.* Houpijian P. Medicine (Baltimore) 2005: 162.

C. burnetii: Doksisisiklin+hidroksiklorokuin 1.5- 3 yıl Raoult D. Arch Intern Med 1999: 167. Calza LA. J Infect 2002: 127

Bartonella ssp. : Doksisisilin 6 hafta+Gentamisin (tek dozda) 2 hafta,

Güncel Antimikrobiyal Tedavi



1. seçenek

Amfoterisin B+ flusitozin -oral

Kapak deęiştikten sonra en az 6 hafta

Amfoterisin B+rifampisin? Ernst JD. Rev Infect Dis 1983: S626, Schaumann RF . Methods Find Exp Clin Pharmacol 1992: 753



2. seçenek

Flukanazol 6-12 mg/kg

Uzun dönem (hayat boyu) supresyon tedavisi?

Kaspofungin

Sidal

Biyofilm infeksiyonlarında etkinliğin devamı

Güncel Antimikrobiyal Tedavi

Olgu sunumları

C. glabrata yapay kapak İE: Kaspofungin+flukanazol

Lye DCB. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005:753

C. parapsilosis: Kaspofungin+vorikonazol

Lopez-Ciudad V. BMC Infect Dis 2006: 73

Ampirik Tedavi

Tercih edilmez

İE etkenlerine göre değerlendirilmeli

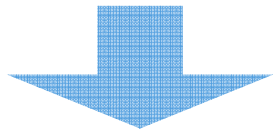
Türkiye 'de %36, %50 stafilokok türleri

Şimşek Yavuz S. Klimik Derg 2005: 55, Leblebicioğlu H. European J Epidemiol 2006: 25

Dünya'da

International Collaboration on Endocarditis (ICE): Prospektif, kohort, 16 ülkeden 39 merkez (2000-2003)

Toplam 1779 definit İE, en sık etken S. aureus (%31.4) Fowler G. JAMA 2005: 301



Ampirik tedavide stafilokoklara dikkat!!

*Doğal kapak+ geç yapay kapak İE

Ampisilin+sulbaktam+gentamisin veya
Vankomisin+gentamisin+siprofloksasin

*Erken yapay kapak İE

Vankomisin+gentamisin+rifampisin+sefe

nim