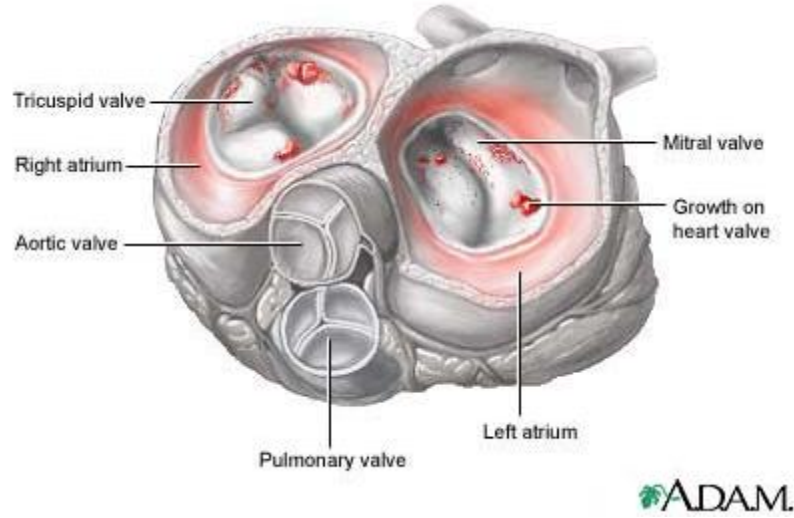




Doğal ve Prostetik Kapak Endokarditleri

Dr. Yasemin HEPER

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

ENDOKARDİT

- Koruyucu uygulamalara rağmen insidansı değişmedi
 - 30-100 epizod/1 milyon hasta yılı
 - 3-9 / 100.000 kişi (gelişmiş ülkelerde)
 - İnsidans yaşla birlikte artmakta
- Tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen halen mortalite yüksek
 - Hastane mortalitesi %15-22
 - İlk bir yılda mortalite %30
 - Beş yıllık mortalite %40

2005

AHA Scientific Statement

Infective Endocarditis

Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications

A Statement for Healthcare Professionals From the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association

Endorsed by the Infectious Diseases Society of America

2007

AHA Guideline

Prevention of Infective Endocarditis

Guidelines From the American Heart Association

A Guideline From the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group

2010

AHA Scientific Statement

**Update on Cardiovascular Implantable Electronic Device
Infections and Their Management**

A Scientific Statement From the American Heart Association

Endorsed by the Heart Rhythm Society

2014

AHA/ACC Guideline

**2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients
With Valvular Heart Disease: Executive Summary**

**A Report of the American College of Cardiology/American Heart
Association Task Force on Practice Guidelines**

*Developed in Collaboration With the American Association for Thoracic Surgery,
American Society of Echocardiography, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions,
Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Thoracic Surgeons*

Enfektif endokardit tanı, önleme ve tedavi kılavuzu (2009 güncellemesi)

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Enfektif Endokardit Tanı, Önleme ve Tedavi Görev Grubu

Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (ESCMID) ve Uluslararası Enfeksiyon ve Kanser Kemoterapisi Derneği (ISC) tarafından desteklenmiştir

Kalp Kapak Hastalıkları Tedavi Kılavuzu (2012 versiyonu)

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve Avrupa Kardiyotorasik Cerrahi Derneği (EACTS) Kalp Kapak Hastalıkları Tedavisi Görev Grubu

Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy

F. Kate Gould^{1*}, David W. Denning², Tom S. J. Elliott³, Juliet Foweraker⁴, John D. Perry¹, Bernard D. Prendergast⁵, Jonathan A. T. Sandoe⁶, Michael J. Spry¹ and Richard W. Watkin⁷

¹Department of Microbiology, Freeman Hospital, Newcastle, UK; ²Department of Microbiology, Manchester, UK; ³Department of Microbiology, Papworth Hospital, Cambridge, UK; ⁴Teaching Hospitals NHS Trust, Leeds, UK

J Antimicrob Chemother 2015; **70**: 325–359
doi:10.1093/jac/dku383 Advance Access publication 29 October 2014

Guidelines for the diagnosis, prevention and management of implantable cardiac electronic device infection. Report of a joint Working Party project on behalf of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC, host organization), British Heart Rhythm Society (BHRS), British Cardiovascular Society (BCS), British Heart Valve Society (BHVS) and British Society for Echocardiography (BSE)

Jonathan A. T. Sandoe^{1*}, Gavin Barlow², John B. Chambers³, Michael Gammage⁴, Achyut Guleri⁵, Philip Howard¹, Ewan Olson⁶, John D. Perry⁷, Bernard D. Prendergast⁸, Michael J. Spry⁹, Richard P. Steeds¹⁰, Muzahir H. Tayebjee¹ and Richard Watkin¹¹

¹University of Leeds/Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, Leeds, UK; ²Hull and East Yorkshire Hospitals NHS Trust, Hull, UK; ³Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK; ⁴University of Birmingham, Birmingham, UK; ⁵Lancashire Cardiac Centre, Lancaster, UK; ⁶Royal Infirmary of Edinburgh, Edinburgh, UK; ⁷Freeman Hospital, Newcastle, UK; ⁸Oxford University Hospitals NHS Trust, Oxford, UK; ⁹Countess of Chester Hospital NHS Foundation Trust, Chester, UK; ¹⁰University Hospitals Birmingham NHS Foundation Trust, Birmingham, UK; ¹¹Heart of England NHS Foundation Trust, Birmingham, UK

İE: Neler değişti?

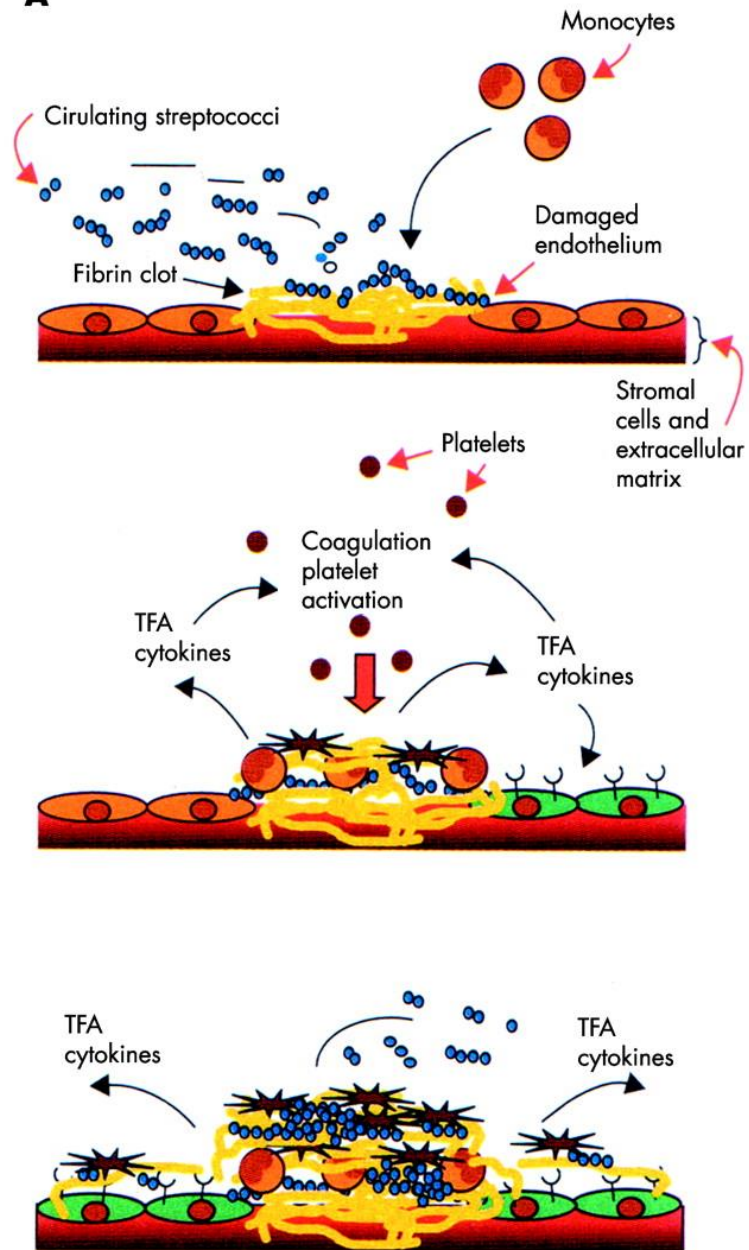
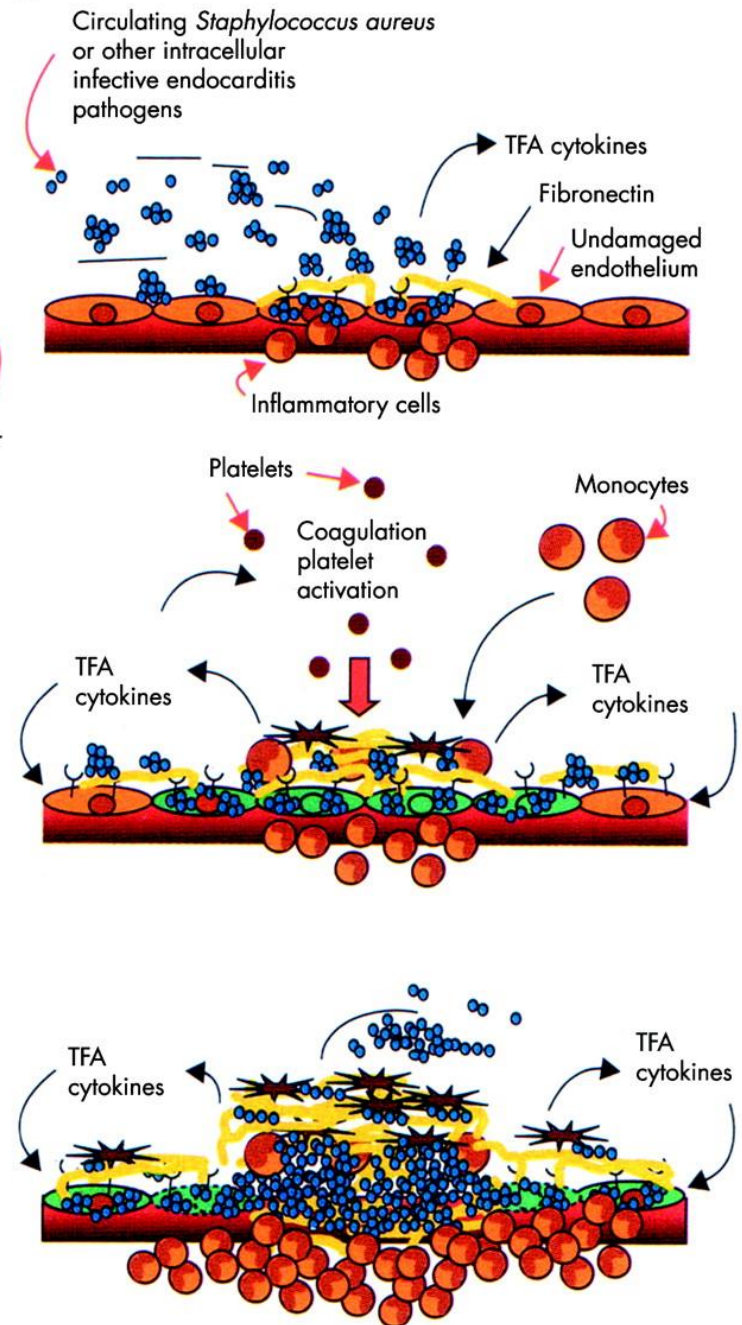
- Romatizmal kapak hastalıkları ↓
- Sağlık hizmetleri ile ilişkili İE ↑
- Geriatrik hasta ↑
- Pacemaker/implante defribilatör kullanımı ve bunlara bağlı İE ↑
- Daha zor etkenler (*S aureus*, dirençli enterokok, fungus) ↑

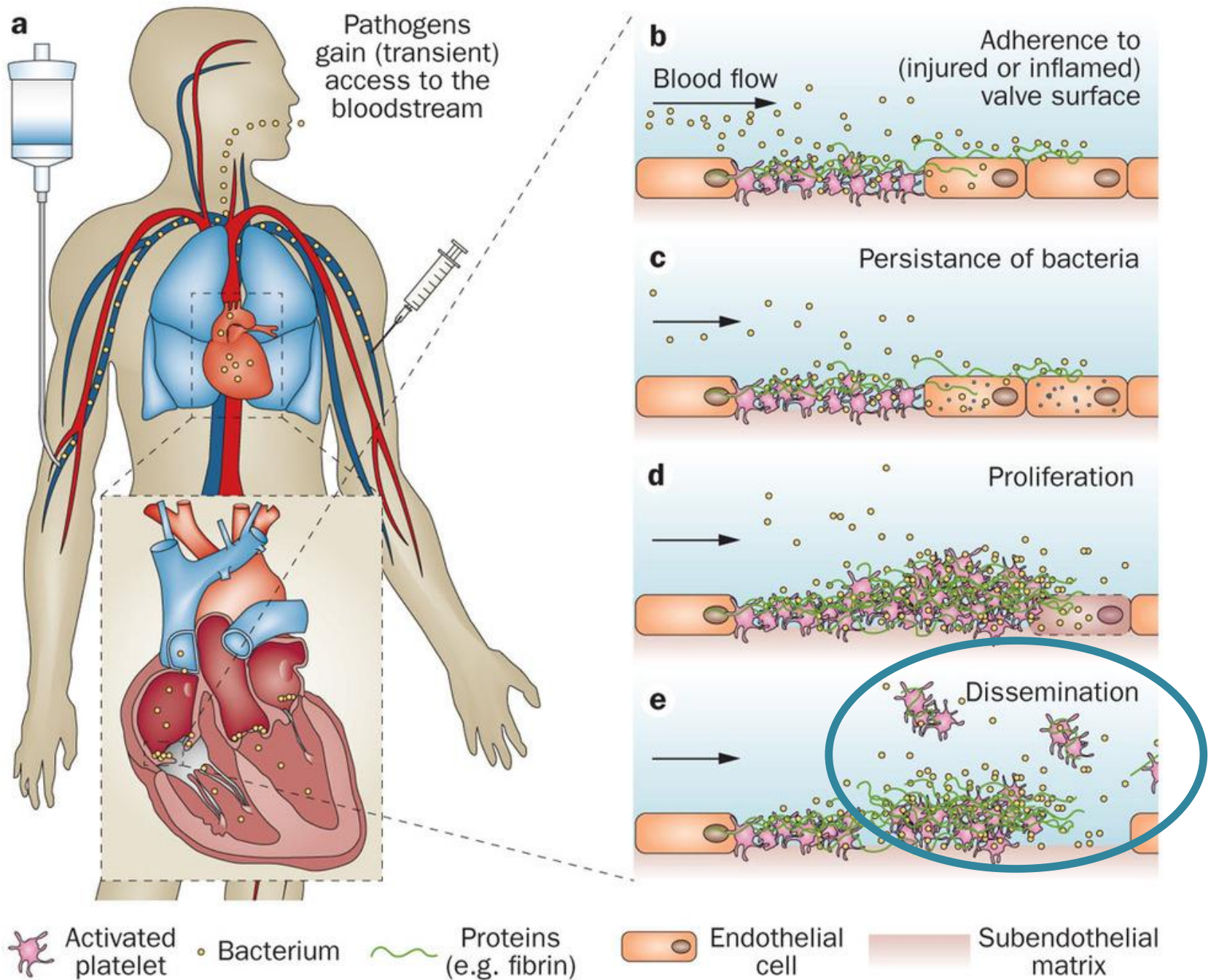
Risk faktörleri

- Erkek/kadın = 2/1
- Prostetik kapak
- Kardiyak implant (Pacemaker, implante defibrilatör)
- Onarılmamış siyanotik konjenital kalp hastalığı
- Geçirilmiş İE öyküsü
- Romatizmal kalp hastalığı (gelişmiş ülkelerde <%10)
- Yaşla ilgili dejeneratif kapak lezyonları
- Komorbid durumlar:
 - Hemodiyaliz (80-150 misli yüksek risk)
 - HIV enfeksiyonu
 - IV uyuşturucu kullanımı
 - Diyabet
- Gelişmiş ülkelerde %30'u sağlık hizmetleri ile ilişkili
- Olguların %50'ninde bilinen kapak hastalığı öyküsü yok

Patogeneze

- Endotel hasarı
 - Türbülant kan akımına bağlı jet lezyon
 - Elektrot, kateter, i.v. solid partiküller
 - Kronik inflamasyon (romatizmal, dejeneratif lezyonlar)
- Bakteriyel adherans
- İntrasellüler patojenler ?
 - Konağın immun yanıtı rol oynamakta

A**B**



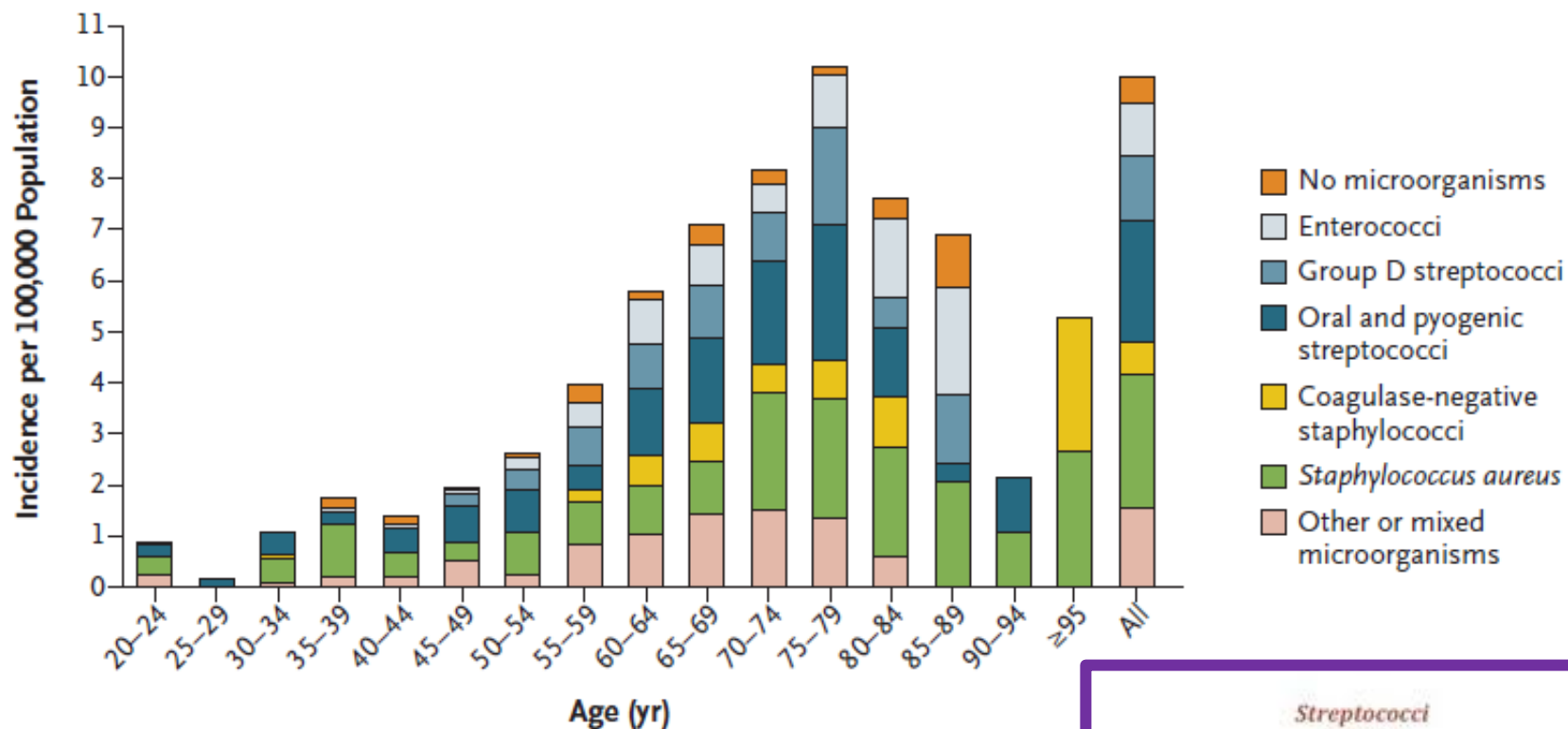
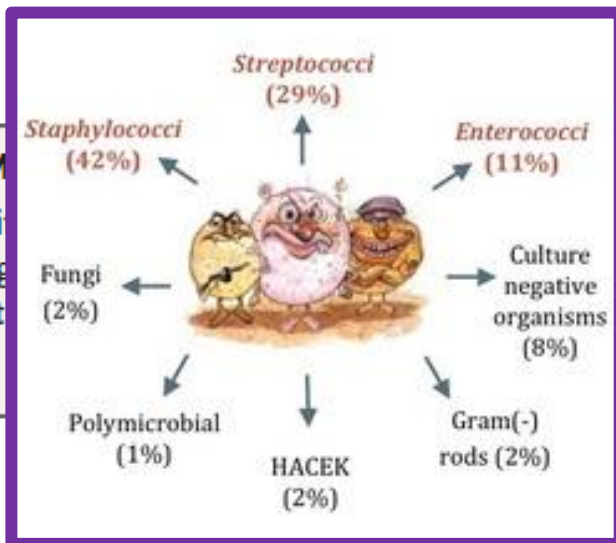


Figure 1. Incidence of Definite Infective Endocarditis, According to Age and Microorganism. Streptococci and staphylococci account for 80% of cases of infective endocarditis to valve (native vs. prosthetic), source of infection, patient age, and coexisting predisposing factors with age probably explains the higher incidence of infection of age or older. Adapted from Selton-Suty et al.⁷



TÜRKİYE'DE İE

İstanbul hastaneleri, çok merkezli. 2000-2013, 325 olgu

Ortalama yaş: 47

Kültür negatif: %32.2

En sık etkenler Stafilokok ve Streptokoklar.

Stafilokoklar sağlık hizmeti ve kardiyak implantla ilişkili olanlarda, Streptokoklar <40 yaş ve romatizmal kapak hastalığı ile ilişkili

Hastane içi mortalite %27.8

Şimşek-Yavuz S et al. Int J Infect Dis, 2015

Çok merkezli, 13 eğitim hastanesi. 2005-2012, 248 olgu

Yaş: 47 ± 18

Kültür negatif: %35

En sık altta yatan neden romatizmal kapak hastalığı (%28)

Hastane içi mortalite %33

Elbey MA et al. Anadolu Kardiyol Derg, 2013

İstanbul. 1997-2004, 119 olgu

Yaş: 39 ± 16

Kültür negatif: %57.1

Kapak yetmezliği nedeniyle cerrahi: %75.6

Özveren O et al. Türk Kardiyol Dern Arş, 2014

İstanbul. 2001-2010, operasyona alınan 22 hasta

Yaş: 46.6 ± 18

Romatizmak kapak hastalığı % 54.5

Küçükateş E et al. J Pak Med Assoc, 2013

Tablo 3 Enfektif endokardit sınıflandırması ve tanımları**Enfeksiyonun yerine ve kalp içinde yabancı cisim varlığına ya da yokluğuna göre EE**

- Sol tarafta doğal kapakta gelişen EE
- Sol tarafta protez kapakta gelişen EE (PKE)
 - Erken PKE: kapak cerrahisinden <1 yıl sonra
 - Geç PKE: kapak cerrahisinden >1 yıl sonra
- Sağ tarafta EE
- Cihazla ilişkili EE (kalıcı *pacemaker* ya da kardiyoverter-defibrilatör)

Hastalığın edinilme yoluna göre EE²²

- Sağlık hizmetleriyle ilişkili EE
 - Nozokomiyal: EE ile uyumlu bulguların / semptomların başlangıcından >48 önce hastaneye yatırılan bir hastada gelişen EE
 - Nozokomiyal değil: Aşağıdaki tanımlara göre sağlık hizmetleriyle teması olan bir hastada bulguları / semptomları hastaneye yatırılmayı izleyen <48 içinde gelişen EE
 - 1) evde uygulanan hemşirelik hizmetleri ya da intravenöz tedavi, EE başlangıcından <30 gün önce uygulanmış hemodiyaliz ya da intravenöz kemoterapi ya da
 - 2) EE başlangıcından <90 gün önce bir akut bakım merkezine yatırılma ya da
 - 3) bakım evinde ya da uzun süreli tedavi kurumunda yaşıyor olma
- Toplumdan edinilmiş EE Sağlık hizmetleriyle ilişkili enfeksiyon ölçütlerine uymayan bir hastada hastaneye yatırılmayı izleyen <48 içinde bulgular/semptomlar gelişen EE
- İntravenöz ilaç kötüye kullanımıyla ilişkili EE Enjeksiyonla aktif ilaç kullanan bir kişide alternatif bir enfeksiyon kaynağı olmaksızın gelişen EE

Aktif EE

- İnatçı ateş ve pozitif kan kültürüyle seyreden EE ya da
- Cerrahi girişimde saptanan aktif enflamatuvar morfoloji ya da
- Antibiyotik tedavisi süren hasta ya da
- Histopatolojik aktif EE kanıtı

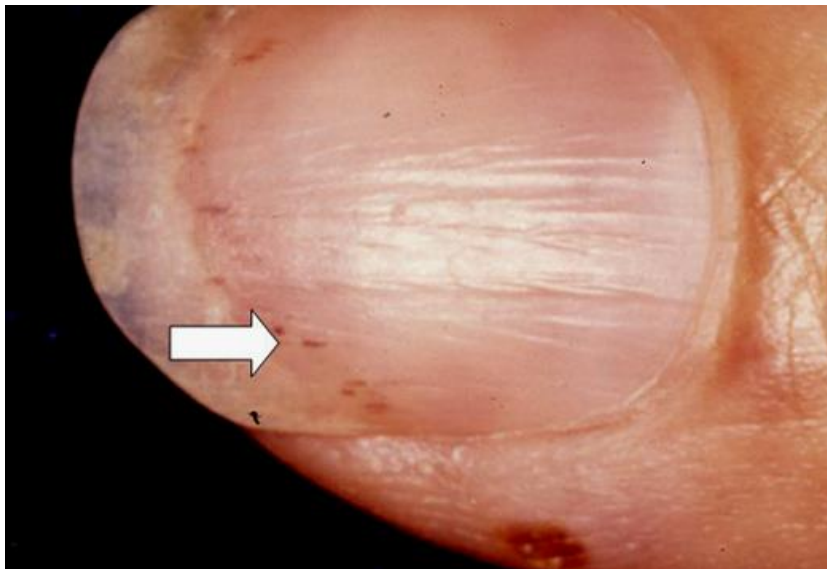
Yineleme

- Nüks: İlk ataktan sonra <6 ay içinde aynı mikroorganizmaya bağlı tekrarlayan EE atağı
- Yineleyen enfeksiyon İlk ataktan >6 ay sonra aynı mikroorganizmaya bağlı tekrarlayan EE atağı

Klinik bulgular

Duke kriterlerinin sensitivite ve spesifitesi >%80

- Ateş %80
- Yeni üfürüm %48, üfürümde değişme %20
- Hematüri %25
- Splenomegali %11
- Splinter hemoraji %8
- Janeway lezyonları %5
- Roth lekeleri %5
- Konjonktival kanama %5
- CRP yüksekliği %67
- Lökositoz ve anemi %50,
- CRP ↑, sedimentasyon ↑



Osler Node



Janeway Lesion



Roth lekeleri

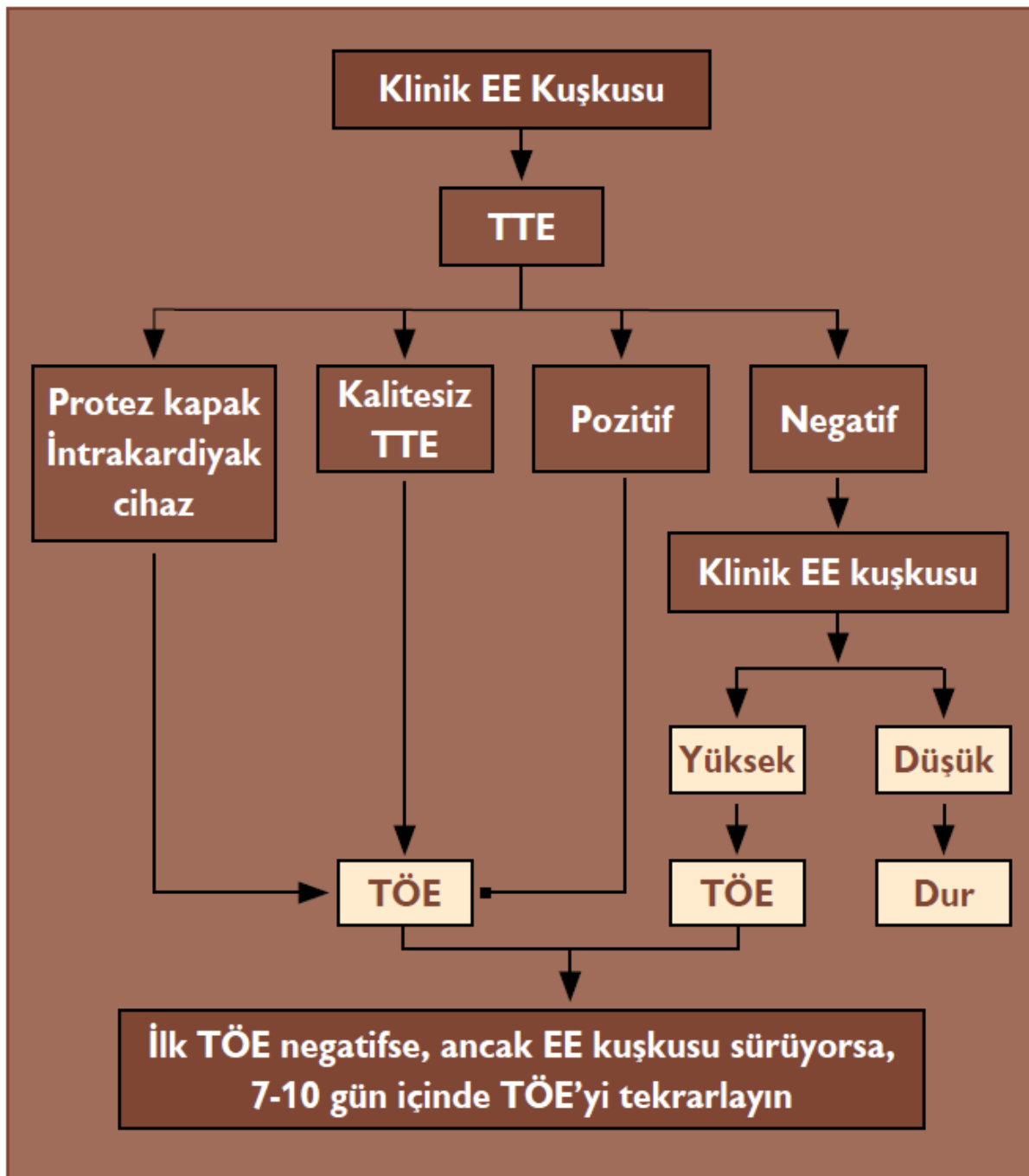


Kimde İE düşünülmeli?

- Yeni ortaya çıkan üfürüm
- Kaynağı belli olmayan emboli
- Odağı belli olmayan sepsis (özellikle İE etkenleri)
- **Ateşi** olan hastada şunlar varsa:
 - Kardiyak yabancı cisim
 - Geçirilmiş İE
 - Kapak veya konjenital kalp hastalığı
 - Konjestif kalp yetmezliği
 - Yeni gelişen iletim bozukluğu
 - Vasküler veya immünolojik fenomenler (Roth, Osler, Janway, splint...)
 - Fokal-nonspesifik nörolojik bulgular
 - Pulmoner emboli /infiltratlar
 - Kaynağı bilinmeyen apseler (renal, splenik, serebral, vertebral)
 - Tipik İE etkenlerinin kan kültüründe üremesi veya kronik Q-fever serolojisi
 - Diğer predispozan faktörler (immünsupresyon, i.v. Uyuşturucu, hemodiyaliz...)

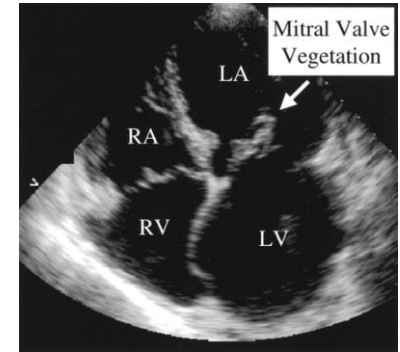
-Yaşlılar
-Antibiyotik almış olanlar
-İmmün yetmezliği olanlar
-Virülansı düşük / atipik etkenlerde
ATEŞ OLMAYABİLİR

- **Serebral komplikasyonlar** en sık gelişen ve en ağır komplikasyonlardır
 - %15-20 hastada
 - **MR ile hastaların %80'**inde anormallikler saptanır (%50 asemptomatik)
 - *S aureus*, mitral kapak, büyük, mobil vejetasyon
 - Transient iskemik atak, sessiz emboli, mikotik anevrizma, kanama, beyin apsesi, menenjit
 - Multidisipliner yaklaşım (...+ nörolog, beyin cerrahı)

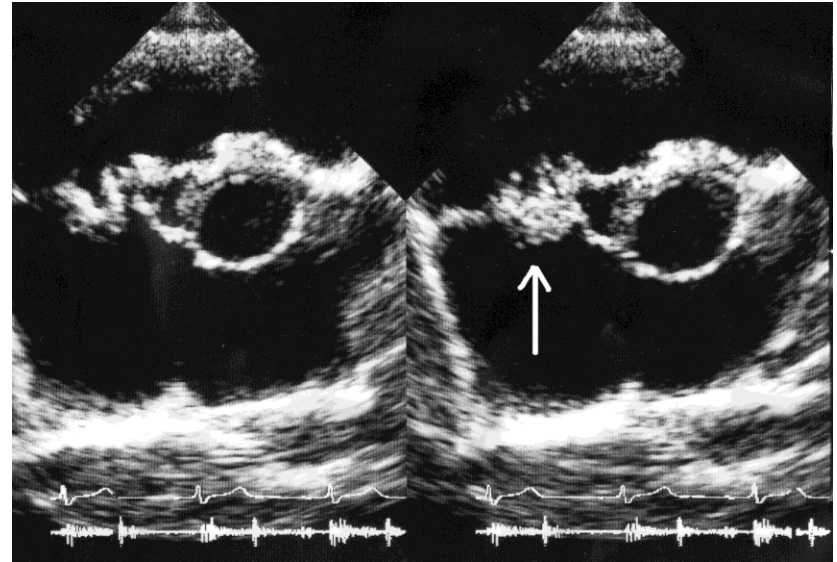
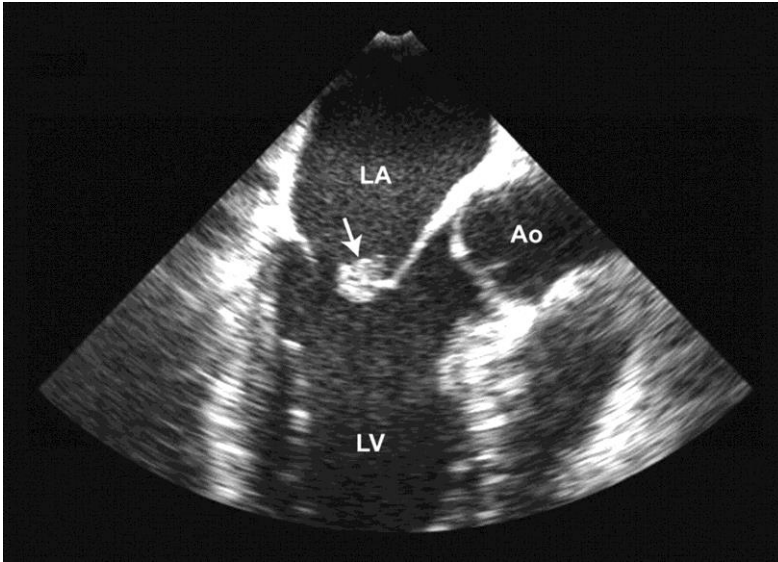


EKO

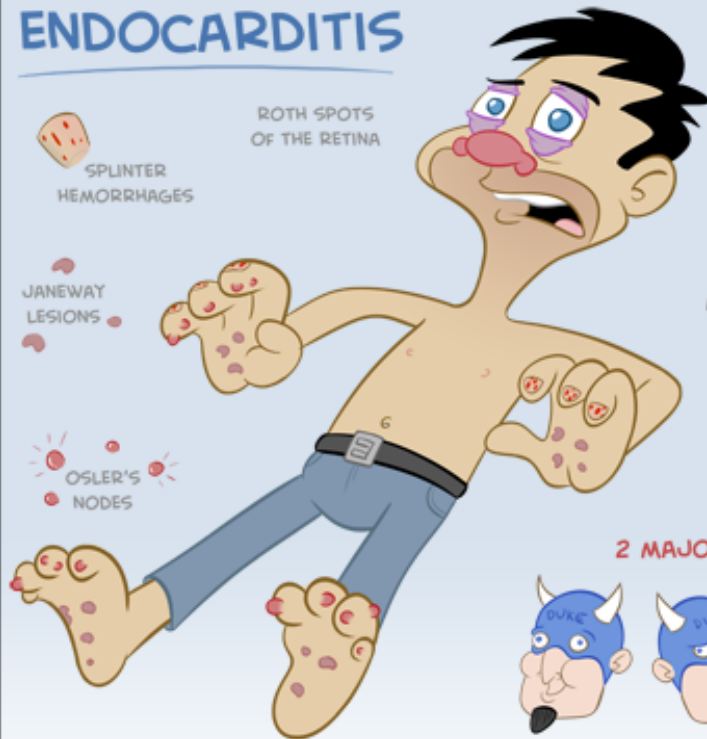
- TTE (*vejetasyonda duyarlılık %75*): %40-63
 - Daha kolay
 - Prostetik kapakta anterior aortik valvda abse saptamada daha üstün
 - Kapak disfonksiyonunda hemodinamik değerlendirmede daha üstün
- TÖE (*vejetasyonlarda duyarlılığı %85-90*): %90-100
 - Zor
 - Genel olarak duyarlılığı ve özgüllüğü daha ↑
 - Küçük apseleri saptamada üstün
- TTE + TÖE (duyarlılık > %90)
- Olguların %90'ında vejetasyonları, % 60'ında kapak yetmezliğini, %20'sinde paravalvüler apseleri, daha nadir olarak da protezde ayrılma, pseudoanevrizma ve fistülleri yakalar



- **Tanı almış hastalarda** tekrarlayan EKO kontrolleri özellikle en fazla komplikasyon gelişen ilk 2 haftada önemli
 - Sağ kalp İE'de gerekmebilir
- Mevcut bulgulara, klinik yanıt ve etkene göre



ENDOCARDITIS

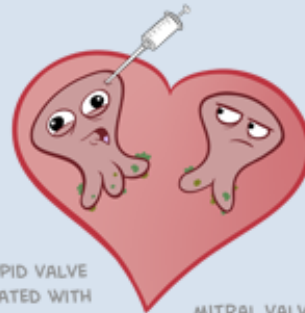


SPLINTER
HEMORRHAGES

ROTH SPOTS
OF THE RETINA

JANEWAY
LESIONS

OSLER'S
NODES



TRICUSPID VALVE
ASSOCIATED WITH
IV DRUG USE

MITRAL VALVE
MOST FREQUENTLY
INVOLVED

DUKE MAJOR CRITERIA

TWO POSITIVE
BLOOD CULTURES

POSITIVE ECHO

NEW REGURGITANT
MURMUR

DUKE MINOR CRITERIA

PREDISPOSING
CONDITION

FEVER

IMMUNOLOGIC
SIGNS

ONE POSITIVE
BLOOD CULTURE

POSITIVE ECHO
NOT MEETING
MAJOR CRITERIA

DUKE CRITERIA FOR DIAGNOSIS

2 MAJOR



OR

1 MAJOR,
3 MINOR



OR

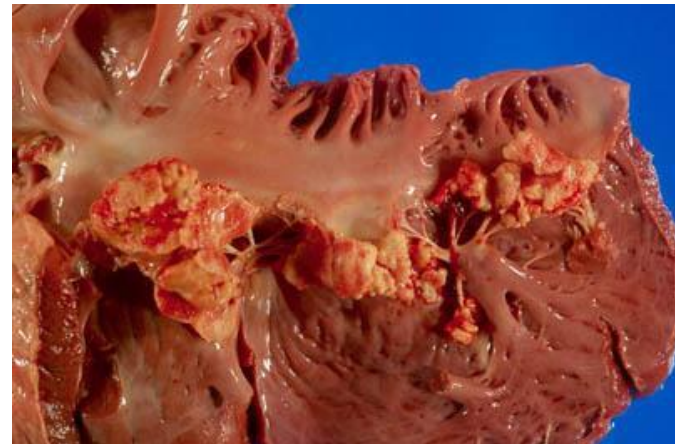
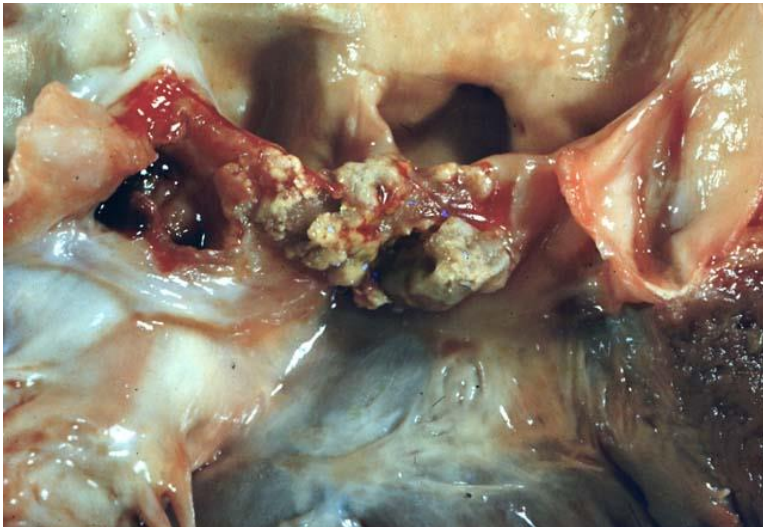
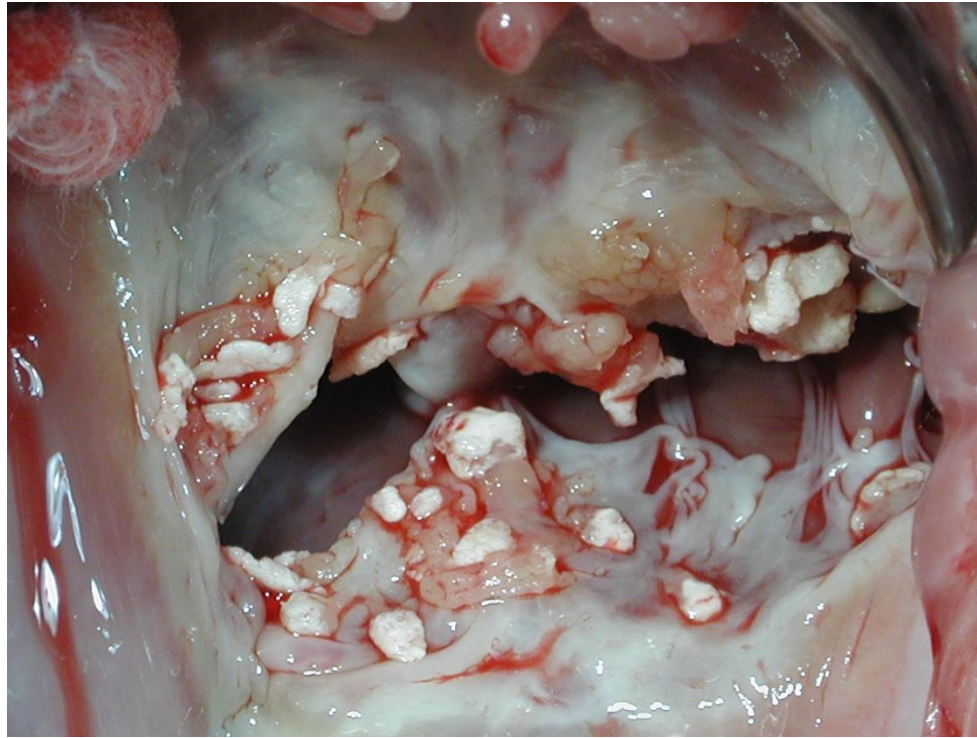
5 MINOR



Tablo 11 Enfektif endokardit tanısında modifiye Duke ölçütleri (Li ve ark.,⁹⁴ uyarlanarak yayımlanmıştır)

MAJÖR ÖLÇÜTLER	
Kan kültürü EE açısından pozitif	
- İki ayrı kan kültüründe EE ile uyumlu tipik mikroorganizmalar: Viridans streptokoklar, <i>Streptococcus bovis</i>, HACEK grubu, <i>Staphylococcus aureus</i>; ya da Birincil odak olmaması koşuluyla, toplumdan edinilmiş enterokoklar ya da - Pozitif olmaya devam eden kan kültürlerinde EE ile uyumlu mikroorganizmalar: >12 saat arayla alınmış en az iki kan kültüründe pozitif sonuç alınması; ya da Üç ayrı kan kültürünün hepsinde ya da 4 ayrı kan kültürünün çoğunda (birinci ve son örnekler arasında en az 1 saat olması koşuluyla) pozitif sonuç alınması ya da <i>Coxiella burnetii</i> için tek bir pozitif kan kültürü ya da faz I IgG antikor titresinin >1:800 olması	
Endokardiyal tutulum kanıtları	
- Ekokardiyografi EE için pozitif Vejetasyon - Apse - Protez kapakta yeni ortaya çıkan kısmi ayrışma (dehisens) - Yeni valvüler yetersizlik	
MİNÖR ÖLÇÜTLER	
- Yatkınlık: yatkınlık oluşturan kalp sorunu, damardan madde kullanımı - Ateş: vücut sıcaklığının >38°C olması - Vasküler olaylar: emboli, vaskülit, miyokard infarktüsü, perikardiyal efüzyon, Janeway lezyonları - İmmünolojik bulgular: Osler-Weber-Rendu lezyonları, EKO bulguları - Mikrobiyolojik serolojik kanıtlar	
Şunlar varsa EE tanısı kesindir: 2 majör ölçüt ya da 1 majör ölçüt ve 3 minör ölçüt ya da 5 minör ölçüt	Şunlar varsa EE tanısı mümkündür: 1 majör ve 1 minör ölçüt ya da 3 minör ölçüt

Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Jr., Ryan T, Bashore T, Corey GR. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;30:633–638'den uyarlanarak yayımlanmıştır.



ERKEN TANI ÇOK ÖNEMLİ

Multislice CT

- Vejetasyon, apse, pseudoanevrizmaları yüksek özgüllük ve duyarlılıkta yakalıyor
 - TÖE gibi
- Pozitif-negatif prediktif değeri çok yüksek
- Apsse veya pseudoanevrizmanın anatomisini TÖE'den daha iyi veriyor
- Operasyon açısından da önemli: koroner arterleri mükemmel gösteriyor
- Kraniyal CT: Serebral komplikasyonlar açısından
- Kontrast madde, renal toksisite, radyasyon...

MRI

- IE'de valvüler-perivalvüler hasarı/tutulumu iyi gösterir
- Ana kullanım alanı serebral değerlendirme
 - Hastaların %50'sinde subklinik serebrovasküler komplikasyonlar saptanmakta
 - Abdominal tarama?
 - 130 olguda: %82 serebral lezyon, %32'sinde IE tanı düzeyi değişmiş, %18'inde tedavi planı, %14'ünde cerrahi plan değişmiş

Duval X et al. Ann Intern Med 2010

- Serebral + abdominal MR tanıyı etkilemekte. Klinik yaklaşımı etkileyen serebral MR

Iung B et al. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2012

PET/CT

18-F-florodeoksiglukoz (FDG) uptake

- Özellikle pacemaker/implante defibrilatör ve prostetik kapak IE'de çok değerli
- PET/CT'de tutulumun Duke kriterlerine eklenmesi, Duke kriterlerinin duyarlılığını %75'den %97'ye çıkarmakta
Saby L et al. J Am Coll Cardiol 2013
- Kapak replasması sonrası erken dönemde yalancı pozitif sonuç veriyor (postoperatif inflamasyon)
 - **Pace cerrahisi sonrası erken dönemde yalancı pozitiflik yok!!!**
- Doğal kapakta ???
- Pacemaker cep enfeksiyonunda erken tanı, derin-yüzeyel enfeksiyon ayrımı ve başka odakta enfeksiyon/tümör yakalanmasında çok değerli

Lökosit Sintigrafisi

- PET/CT'ye göre enfeksiyonlarda özgüllüğü daha yüksek
- Erken dönem prostetik kapak endokarditinde PET/CT'ye üstün
- Uzun sürüyor (24 saat)

BU YÖNTEMLERİN TÜMÜ
DAHA AYRINTILI ÇALIŞILMALI

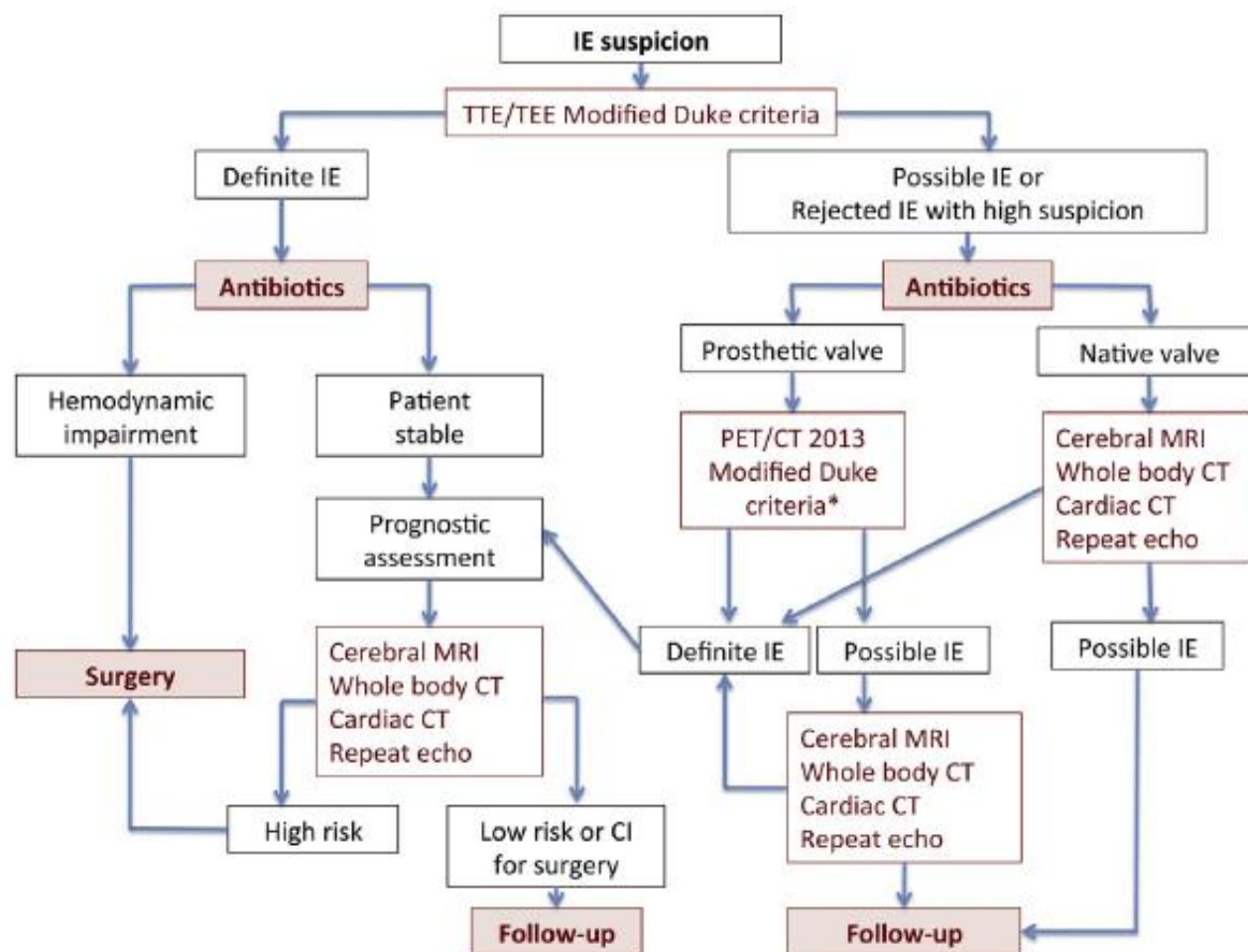


Figure 5. Proposed algorithm of management of IE including the recent imaging modalities. CI, contraindicated; CT, computed tomography; echo, echocardiography; FDG, fluorodeoxyglucose; IE, infective endocarditis; MRI, magnetic resonance imaging; PET, positron emission tomography; TEE, transesophageal echocardiography; TTE, transthoracic echocardiography. * Use 99m technetium radiolabelled leukocyte scintigraphy in patients with an early prosthetic valve IE suspicion rather than ^{18}F -FDG PET/CT.

Mikrobiyolojik tanı

- **Üç set kan kültürü**
 - Periferik ven, 30 dakika ara, 10 mL, aerob+anaerob
 - Genelde tüm kültürler pozitif
 - Tek kültür üremeleri dikkatle değerlendirilmeli
 - Devamlı bakteriyemi olduğundan ateş pikini beklemeye gerek yok.
 - %90 pozitif (?)
- Serolojik testler
 - Bruselloz, Bartonelloz, Q-fever....
- Cerrahi materyalden kültür, PCR, immünboyama teknikleri

TEDAVİ

- Erken tedavi ağır sepsis, MODS, ani ölümü önüyor
- Antibiyoterapi başladıktan 1 hafta sonra inme riski %65 azalmakta
- Direnç olmasa da tolerans (yavaş üreyen veya durağan fazdaki bakteriler) sorunu
- Uzun süreli tedavi

- Oral streptokoklar (*S sanguis*, *S mitis*, *S salivarius*, *S mutans* ve *Gemella morbillorum*) ve D grubu streptokoklar (*S bovis*, *equinus*) hemen daima penisilin duyarlı
- *Streptococcus milleri* ve *S. anginosus* grubu (*anginosus*, *intermedius*, *constellarius*) hematolojik yayılım /apse oluşturma eğiliminde. Daha uzun tedavi gerekir.
- Doğal kapakta MSSA, protez kapakta MRSA
 - *S aureus* için en önemli risk faktörleri DM, hemodiyaliz, vasküler girişimler
- Enterokoklar yaşlılarda ve protez kapakta daha sık. Tolerans yüksek. Uzun süreli, Gentamisin ile kombine tedavi gerektirir.

Önceden antibiyotik? Doğal/erken-geç prostetik kapak? Yerel epidemiyoloji?

Table 2. Empirical treatment regimens for endocarditis (pending blood culture results)

Antimicrobial	Dose/route	Comment
1. NVE—indolent presentation		
Amoxicillin ^a AND (optional)	2 g q4h iv	If patient is stable, ideally await blood cultures. Better activity against enterococci and many HACEK microorganisms compared with benzylpenicillin.
gentamicin ^a	1 mg/kg ABW	Use Regimen 2 if genuine penicillin allergy. The role of gentamicin is controversial before culture results are available.
2. NVE, severe sepsis (no risk factors for Enterobacteriaceae, Pseudomonas)		
Vancomycin ^a AND	dosed according to local guidelines	In severe sepsis, staphylococci (including methicillin-resistant staphylococci) need to be covered.
gentamicin ^a	1 mg/kg IBW q12h iv	If allergic to vancomycin, replace with daptomycin 6 mg/kg q24h iv. If there are concerns about nephrotoxicity/acute kidney injury, use ciprofloxacin in place of gentamicin ^a .
3. NVE, severe sepsis AND risk factors for multiresistant Enterobacteriaceae, Pseudomonas		
Vancomycin ^a AND	dosed according to local guidelines, iv	Will provide cover against staphylococci (including methicillin-resistant staphylococci), streptococci, enterococci, HACEK, Enterobacteriaceae and <i>P. aeruginosa</i> .
meropenem ^a	2 g q8h iv	
4. PVE pending blood cultures or with negative blood cultures		
Vancomycin ^a AND	1 g q12h iv	Use lower dose of rifampicin in severe renal impairment.
gentamicin ^a AND	1 mg/kg q12h iv	
rifampicin ^a	300–600 mg q12h po/iv	

NVE, native valve endocarditis; PVE, prosthetic valve endocarditis; ABW, actual body weight; IBW, ideal body weight; iv, intravenous; po, orally; q4h, every 4 h; q8h, every 8 h; q12h, every 12 h.
^aDoses require adjustment according to renal function.

Antibiyotik	Doz ve uygulama yolu	Süre (hafta)	Kanıt düzeyi	Yorumlar
Doğal kapaklar				
Ampisilim-Sulbaktam, ya da Amoksisilin-Klavulanat ile Gentamisin ^a	12 g/gün i.v. 4 doz halinde 12 g/gün i.v. 4 doz halinde 3 mg/kg/gün i.v. ya da i.m. 2 ya da 3 doz halinde	4-6 4-6 4-6	IIb C IIb C	Kan kültürü negatif EE'li hastalar, bir enfeksiyon hastalıkları uzmanına danışılarak tedavi edilmelidir
Vankomisin ^b ile Gentamisin ^a ile Siprofloksasin	30 mg/kg/gün i.v. ya da i.m. 2 doz halinde 3 mg/kg/gün i.v. ya da i.m. 2 ya da 3 doz halinde 1000 mg/gün oral yoldan 2 doz ya da 800 mg/gün i.v. 2 doz halinde	4-6 4-6 4-6	IIb C	β -laktamları tolere edemeyen hastalar için Siprofloksasin, <i>Bartonella</i> türleri üzerinde her zaman aynı şekilde etkili değildir. <i>Bartonella</i> türleri olasılığı yüksekse, doksisisiklin ekleme seçeneği vardır (bakınız Tablo 16)
Protez kapaklar (erken, ameliyattan <12 ay sonra)				
Vankomisin ^b ile Gentamisin ^a ile Rifampin	30 mg/kg/gün i.v. ya da i.m. 2 doz halinde 3 mg/kg/gün i.v. ya da i.m. 2 ya da 3 doz halinde 1200 mg/gün oral yoldan 2 doz	6 2	IIb C	Klinik yanıt yoksa, cerrahi ve belki antibiyotik spektrumunun Gram negatif patojenleri kapsayacak şekilde genişletilmesi düşünülmelidir
Protez kapaklar (geç, ameliyattan ≥ 12 ay sonra)				
Doğal kapaklardaki gibi				

^{a,b}Gentamisin ve vankomisin dozlarının izlenmesi Tablo 13 ve Tablo 14'teki gibidir.

Table 3. Summary of treatment recommendations for staphylococcal endocarditis

Agent	Dose/route	Duration (weeks)	Comment
NVE, methicillin-susceptible <i>Staphylococcus</i> spp.			
Flucloxacillin	2 g every 4–6 h iv	4	Use q4h regimen
NVE, methicillin-resistant, vancomycin-susceptible (MIC ≤2 mg/L) rifampicin-susceptible			
Vancomycin AND	1 g iv q12h	4	or dose according to local guidelines. Modify dose according to renal function and maintain pre-dose level 15–20 mg/L.
Rifampicin	300–600 mg q12h po	4	Use lower dose of rifampicin if creatinine clearance <30 mL/min.
NVE, methicillin-resistant, vancomycin-resistant (MIC >2 mg/L), daptomycin-susceptible (MIC ≤1 mg/L) <i>Staphylococcus</i> spp. or patient unable to tolerate vancomycin			
Daptomycin AND	6 mg/kg q24h iv	4	Monitor creatine phosphokinase weekly. Adjust dose according to renal function.
Rifampicin OR	300–600 mg q12h po	4	Use lower dose of rifampicin if creatinine clearance <30 mL/min.
Gentamicin	1 mg/kg iv, q12h	4	
PVE, methicillin, rifampicin-susceptible <i>Staphylococcus</i> spp.			
Flucloxacillin AND	2 g every 4–6 h iv	6	Use q4h regimen if weight >85 kg.
Rifampicin AND	300–600 mg q12h po	6	Use lower dose of rifampicin if creatinine clearance <30 mL/min.
Gentamicin	1 mg/kg iv, q12h	6	
PVE, methicillin-resistant, vancomycin-susceptible (MIC ≤2 mg/L), <i>Staphylococcus</i> spp. or penicillin allergy			
Vancomycin AND	1 g iv q12h	6	or dose according to local guidelines. Modify dose according to renal function and maintain pre-dose level 15–20 mg/L.
Rifampicin AND	300–600 mg q12h po	6	Use lower dose of rifampicin if creatinine clearance <30 mL/min.
Gentamicin	1 mg/kg q12h iv	≥2	Continue gentamicin for the full course if there are no signs or symptoms of toxicity.
PVE, methicillin-resistant, vancomycin-resistant (MIC >2 mg/L), daptomycin-susceptible (MIC ≤1 mg/L) <i>Staphylococcus</i> spp. or patient unable to tolerate vancomycin			
Daptomycin AND	6 mg/kg q24h iv	6	Increase daptomycin dosing interval to 48 hourly if creatinine clearance <30 mL/min.
Rifampicin AND	300–600 mg q12h po	6	Use lower dose of rifampicin if creatinine clearance <30 mL/min.
Gentamicin	1 mg/kg q12h iv	≥2	Continue gentamicin for the full course if there are no signs or symptoms of toxicity.

MSSA, doğal kapak:
Nafsilin/oksasilin ± Gentamisin
veya
Sefazolin 3x2 gr ± Gentamisin
AHA, 2005

NVE, native valve endocarditis; PVE, prosthetic valve endocarditis; iv, intravenously; po, orally; q12h, every 12 h; q24h, every 24 h.

STREPTOKOK

Table 4. Summary of treatment recommendations for streptococcal endocarditis

Regimen	Antimicrobial	Dose and route	Duration (weeks)	Comment
Treatment options for streptococci (penicillin MIC ≤0.125 mg/L)				
1.	benzylpenicillin ^a monotherapy	1.2 g q4h iv	4–6	preferred narrow-spectrum regimen, particularly for patients at risk of <i>C. difficile</i> or high risk of nephrotoxicity
2.	ceftriaxone monotherapy	2 g once a day iv/im	4–6	not advised for patients at risk of <i>C. difficile</i> infection; suitable for OPAT
3.	benzylpenicillin ^a AND gentamicin	1.2 g q4h iv 1 mg/kg q12h iv	2 2	not advised for patients with PVE, extra-cardiac foci of infection, any indications for surgery (Figure 5), high risk of nephrotoxicity or at risk of <i>C. difficile</i>
4.	ceftriaxone AND gentamicin	2 g once a day iv/im 1 mg/kg q12h iv	2 2	not advised for patients with PVE, extra-cardiac foci of infection, any indications for surgery (Figure 5), high risk of nephrotoxicity or at risk of <i>C. difficile</i>
Treatment of streptococci (penicillin MIC >0.125 to ≤0.5 mg/L)				
5.	benzylpenicillin ^a AND gentamicin	2.4 g q4h iv 1 mg/kg q12h iv	4–6 2	preferred regimen, particularly for patients at risk of <i>C. difficile</i>
Treatment of <i>Abiotrophia</i> and <i>Granulicatella</i> spp. (nutritionally variant streptococci)				
6.	benzylpenicillin ^a AND gentamicin	2.4 g q4h iv 1 mg/kg q12h iv	4–6 4–6	preferred regimen, particularly for patients at risk of <i>C. difficile</i>
Treatment of streptococci penicillin MIC >0.5 mg/L^b				
Treatment of streptococci in patients with significant penicillin allergy				
7.	vancomycin AND gentamicin	1 g q12h 1 mg/kg q12h iv	4–6 ≥2	or dosed according to local guidelines
8.	teicoplanin AND gentamicin	see Section 5.2.2 1 mg/kg iv q12h	4–6 ≥2	preferred option when high risk of nephrotoxicity

OPAT, outpatient antimicrobial therapy; PVE, prosthetic valve endocarditis; im, intramuscularly; iv, intravenously; q4h, every 4 h; q12h, every 12 h. All drug dosages to be adjusted in renal impairment; gentamicin, vancomycin and teicoplanin levels to be monitored.
^aAmoxicillin 2 g every 4–6 h may be used in place of benzylpenicillin 1.2–2.4 g every 4 h.
^bSee guidelines for the treatment of enterococci.

Table 5. Summary of treatment recommendations for enterococcal endocarditis

Regimen	Antimicrobial	Dose and route	Duration (weeks)	Comment
1.	amoxicillin OR	2 g q4h iv	4–6	for amoxicillin-susceptible (MIC ≤4 mg/L), penicillin MIC ≤4 mg/L AND gentamicin-susceptible (MIC ≤128 mg/L) isolates
	penicillin AND gentamicin ^a	2.4 g q4h iv 1 mg/kg q12h iv	4–6 4–6 (see Recommendation 9.3)	duration 6 weeks for PVE
2.	vancomycin ^a AND	1 g q12h iv or dosed according to local guidelines	4–6	for penicillin-allergic patient or amoxicillin- or penicillin-resistant isolate;
	gentamicin ^a	1 mg/kg IBW q12h iv	4–6	ensure vancomycin MIC ≤4 mg/L
3.	teicoplanin ^a AND	10 mg/kg q24h iv	4–6	duration 6 weeks for PVE
	gentamicin ^a	1 mg/kg q12h iv	4–6	alternative to Regimen 2, see comments for Regimen 2; ensure teicoplanin MIC ≤2 mg/L
4.	amoxicillin ^{a,b}	2 g q4h iv	≥6	for amoxicillin-susceptible (MIC ≤4 mg/L) AND high-level gentamicin resistant (MIC >128 mg/L) isolates

PVE, prosthetic valve endocarditis; IBW, ideal body weight; iv, intravenously; q4h, every 4 h; q12h, every 12 h; q24h, every 24 h.

^aAmend dose according to renal function.

^bStreptomycin 7.5 mg/kg every 12 h intramuscularly can be added if isolate is susceptible.

Gentamisin dirençli ise
Prostetik kapak: Ampisilin veya penisilin + Streptomisin
Alerji varsa: Vankomisin + Streptomisin

AHA, 2005

Q FEVER

Table 6. Summary of treatment recommendations for Q fever

Regimen	Antimicrobial	Dose	Duration
1.	doxycycline ^a and hydroxychloroquine ^b	100 mg q12h po 200 mg q8h po	both antibiotics for ≥18 months and <4 years
2.	doxycycline ^a and ciprofloxacin	100 mg po 200 mg q12h po	≥3 years

q8h, every 8 h; q12h, every 12 h; po, orally.

^aIn slow responders, defined as <50% reduction in mean phase 1 titres, doxycycline dosing should be adjusted to achieve serum levels of ≤5 mg/L.¹¹⁹

^bPlasma levels to be maintained at 0.8–1.2 mg/L. Monthly serum levels must be obtained and dose adjusted accordingly. Photosensitivity is common. Retinal accumulation necessitates regular examination.

British 2012

Fungal endokarditler

- %2-4
- %25 *C albicans*, %25 *Candida* spp, %25 *Aspergillus* spp, %25 diğer
- Risk faktörleri: Prostetik kapak, İV uyuşturucu kullanımı, yenidoğan, immünyetmezlik
- Sıklıkla sağlık hizmetiyle ilişkili
- *Candida*
 - Ekinokandin (Kaspofungin) veya Amfoterisin B ($\pm$ Flusitosin), >4 hafta parenteral, sonra oral Flukanazol...
- *Aspergillus* (cerrahi ŞART)
 - Vorikonazol ilk seçenek
 - Amfoterisin B+Flusitosin, dirençli suşlarda oral Posakonazol

Gram Negatif Endokarditler

- <%5
- Risk faktörleri: IV uyuşturucu kullanımı, siroz, santral kateterizasyon, yaşlılık
- Antibiyogram duyarlılık sonuçları önemli
- Beta laktam + aminoglikozid
 - Amoksilin, sefalosporin veya karbapenem
 - Gentamisin 7 mg/kg/gün tek doz
 - İki haftayı aşan tedavide odyometri

Tablo 18 Enfektif endokardit için ayaktan parenteral antibiyotik tedavisinin (APAT) uygunluğunu belirleyen ölçütler

Tedavi evresi	Kullanım ilkeleri
Kritik evre (0–2. haftalar)	Bu evrede komplikasyonlar oluşur. Bu evrede hastanede yatarak tedaviyi tercih edin. Oral streptokoklar söz konusuysa, hasta stabilse ve hiçbir komplikasyon yoksa APAT'ı düşünün.
Devam evresi (2. haftadan sonra)	Tıbbi olarak stabil ise APAT'ı düşünün. Kalp yetersizliği, endişe verici ekokardiyografik özellikler, nörolojik belirtiler ya da böbrek yetersizliği varsa APAT'ı düşünmeyin.
APAT için elzem	Hasta ve personeli eğitin. Taburcu edilme sonrasında düzenli değerlendirme (hemşireler günde bir kez, sorumlu hekim haftada 1–2). Evde infüzyon modelini değil, hekim tarafından yönetilen programı tercih edin.

Andrews ve von Reyn'den uyarlanarak yayımlanmıştır.¹⁵⁹

Tablo 12 EE hastalarında olumsuz sonlanım tahmin göstergeleri

Hastaların özellikleri • İleri yaş • Protez kapakta EE • İnsüline bağımlı diabetes mellitus • Eşlik eden hastalıklar (örn. kırılgnlık, ö	Prognoz: Hastane mortalitesi % 15-22 1 yıllık mortalite %30 5 yıllık mortalite %40
EE komplikasyonları bulunması • Kalp yetersizliği • Böbrek yetersizliği • İnme • Septik şok • Perianüler komplikasyonlar	Sağ kalp, Streptokokal, sol kalp nativ kapak : %10 <i>S aureus</i> ’a bağılı prostetik kapak : >% 40
Mikroorganizmalar • <i>S. aureus</i> • Mantarlar • Gram negatif çomaklar	<u>Mortalite açısından bağımsız risk faktörleri:</u> -İleri yaş - <i>S aureus</i> -Kalp yetmezliği, perianüler komplikasyonlar -Serebrovasküler ve embolik olaylar -Sağlık hizmetleri ile ilişkili İE
Ekokardiyografik bulgular • Perianüler komplikasyonlar • Sol tarafta şiddetli valvüler yetersizlik • Sol ventrikülde ejeksiyon fraksiyonunun düşük olması • Pulmoner hipertansiyon • Büyük vejetasyonlar • Şiddetli protez işlev bozukluğu • Mitral kapakta erken kapanma ve diğer diyastolik basınç artışı bulguları	Hoen B, Duval X. N Engl J Med 2013

CERRAHİ

- Yüksek riskli hastalar erkenden belirlenmeli ve cerrahi merkezlere gönderilmeli
- Cerrahi grupta hastane içi mortalite ortalama %20
 - Nedeni cerrahinin gecikmesi !!!
- Erken cerrahi son 10 yılda %50 artmış
 - Olguların %40-60'ı erken, aktif İE döneminde cerrahiye gitmekte
- İE'in ilk 6 haftasında mortalite
 - Erken cerrahi %3, diğer grupta %23
 - *Daha genç (ort 47), komorbiditesi düşük hastalar*

- Aktif İE'de perioperatif mortalite %6-25
 - Yüksek riskli hastalarda komorbid durumlar sık
 - Preop şok, kalp yetm, sol ventrikül fonksiyonlarının iyi olmaması, prostetik kapak, perivalvüler apse, yüksek Eurokor mortalite risk göstergeleri
- Serebral emboli gelişmesi genellikle ameliyata engel değil
 - Ağır serebral hasar olmamalı
 - Serebral hemoraji ekarte edilmeli (varsa op 1 ay sonra)

Tablo 19 Sol tarafta doğal kapakta gelişen enfektif endokarditte cerrahi girişimin endikasyonları ve zamanlaması

Tavsiyeler: Cerrahi girişim endikasyonları	Zamanlama*	Sınıfa	Düzye ^b
A – KALP YETERSİZLİĞİ			
Tedaviye dirençli pulmoner ödem ya da kardiyojenik şoka neden olan kapak obstrüksiyonu ya da şiddetli akut yetersizlikle birlikte aort ya da mitralde gelişen EE	Acil	I	B
Kalp odacığı ya da perikardiyum içinde tedaviye yanıtızsız pulmoner ödem ya da şoka neden olan fistülle birlikte aort ya da mitralde gelişen EE	Acil	I	B
Şiddetli akut yetersizlik ya da kapak obstrüksiyonu ve inatçı kalp yetersizliği ya da zayıf hemodinamik toleransla ilgili (erken mitral kapanışı ya da pulmoner hipertansiyon) ekokardiyografik belirtilerle birlikte aort ya da mitralde gelişen EE	İvedi	I	B
KY'nin olmadığı şiddetli yetersizlikle birlikte aort ya da mitralde gelişen EE	Elektif	IIa	B
B – KONTROL EDİLEMİYEN ENFEKSİYON			
Lokal olarak kontrol altına alınamayan enfeksiyon (apse, yalancı anevrizma, fistül, genişleyen vejetasyon)	İvedi	I	B
>7 – 10 gün boyunca inatçı ateş ve pozitif kan kültürleri	İvedi	I	B
Mantar ya da çoklu dirençli mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyon	İvedi/elektif	I	B
C – EMBOLİZMİN ÖNLENMESİ			
Uygun antibiyotik tedavisine rağmen bir ya da daha fazla embolik atağın izlediği geniş vejetasyonlarla (>10 mm) birlikte aort ya da mitralde gelişen EE	İvedi	I	B
Geniş vejetasyonların (>10 mm) ve komplike tabloların diğer göstergeleriyle (kalp yetersizliği, sürekli enfeksiyon, apseler) birlikte aort ya da mitralde gelişen EE	İvedi	I	C
Çok geniş izole vejetasyonlar (>15 mm)*	İvedi	IIb	C

*Tavsiye sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

*Acil cerrahi: 24 saat içinde gerçekleştirilen cerrahi girişim; ivedi cerrahi: birkaç gün içinde gerçekleştirilen cerrahi girişim, elektif cerrahi: en az 1 ya da 2 haftalık antibiyotik tedavisinden sonra gerçekleştirilen cerrahi girişim.

**Doğal kapağı koruyan bir girişim mümkünse, cerrahi tercih edilebilir.

Tablo 23 Protez kapak enfektif endokarditinde (PKE) cerrahinin endikasyonları ve zamanlaması

PKE'de cerrahi endikasyonları	Zamanlama	Sınıf ^a	Düzey ^b
A-KALP YETERSİZLİĞİ			
Tedaviye dirençli pulmoner ödem ya da kardiyojenik şoka neden olan ağır protez işlev bozukluğu (ayrılma ya da tıkanma) eşliğinde PKE	Acil	I	B
Tedaviye dirençli pulmoner ödem ya da şoka neden olan kalp odacığı ya da perikard içinde fistül eşliğinde PKE	Acil	I	B
Ağır protez işlev bozukluğu ve inatçı kalp yetersizliği eşliğinde PKE	İvedi	I	B
KY olmaksızın protezde ciddi ayrılma (dehisens)	Elektif	I	B
B-KONTROL ALTINA ALINAMAYAN ENFEKSİYON			
Lokal olarak kontrol altına alınamayan enfeksiyon (apse, yalancı anevrizma, fistül, genişleyen vejetasyon)	İvedi	I	B
Mantar ya da çoklu dirençli mikroorganizmaların neden olduğu PKE	İvedi/Elektif	I	B
>7-10 gün boyunca inatçı ateş ve pozitif kan kültürü eşliğinde PKE	İvedi	I	B
Stafilokok ya da Gram negatif bakterinin neden olduğu PKE (erken PKE olgularının çoğu)	İvedi/Elektif	IIa	C
C-EMBOLİZMİN ÖNLENMESİ			
Uygun antibiyotik tedavisine rağmen yineleyen emboli eşliğinde PKE	İvedi	I	B
Büyük vejetasyonlar (>10 mm) ve komplike bir seyre ilişkin diğer tahmin etmenlerinin (kalp yetersizliği, inatçı enfeksiyon, apseler) eşlik ettiği PKE	İvedi	I	C
İzole çok büyük (>15 mm) vejetasyonların eşlik ettiği PKE	İvedi	IIb	C

^aTavsiye Sınıfı.^bKanıt düzeyi.^aAcil cerrahi: 24 saat içinde gerçekleştirilen cerrahi girişim; ivedi cerrahi: birkaç gün içinde gerçekleştirilen cerrahi girişim, elektif cerrahi: en az 1 ya da 2 haftalık antibiyotik tedavisinden sonra gerçekleştirilen cerrahi girişim.

Cerrahi / tedavi süresi

- Doğal kapak endokarditinde antibiyoterapi sırasında kapak replasmanı yapılırsa, tedavi süresi değişmez (doğal kapak süresi)
- Tedavi süresi UYGUN antibiyotiğin başlandığı günden itibaren
- Ameliyatta çıkartılan kapak kültürü pozitif ise, tedavi sıfırdan başlanır

KARDİYAK İMPLANT ENFEKSİYONLARI

Risk faktörleri

- İmmün supresyon
- Oral antikoagülan
- Diabetes mellitus
- Kronik böbrek yetmezliği
- Yerleştirme sırasında profilaksi yapılmaması
- Cihaz değiştirilmiş veya revize edilmişse
- Birden fazla cihaz varlığı
- Cerrahın deneyimsizliği
- Kan dolaşımı enfeksiyonunun varlığı

%70'i 65 yaş üstü

%75'inin ek hastalıkları var

- Klinik silik olabilir (halsizlik, yorgunluk)
- Cep yerinde hassasiyet olabilir
- Lead veya kapakta İE gelişmişse İE bulguları
- Pace cebinin aspirasyonu önerilmemekte
- En sık etken KNS ve *S aureus*

- Tedaviye başlamadan
 - Subakut –kronik olguda en az 6 saat arayla üç set kan kültürü
 - Akut olguda 1 saat arayla alınmış iki set kan kültürü
- Cihazın çıkartılması
 - Lead enf, sepsis, cep enf, IE (lead katılmamışsa bile), okült Stafilokok bakteriyemisi varsa, uygun antibiyoterapiye rağmen tekrarlayan okült Gram negatif bakteriyemi varsa çıkartılmalı
 - Cep üzerinde yüzeyel cilt enf varsa çıkartmaya gerek yok
 - Erken dönem (<30 gün) cep İNFLAMASYONUNDA (İNG)
- Çıkartılan cihazdan Gram boyama + kültürler
- Kan kültürü pozitif ise TÖE ile IE aranmalı

- Tedavi kültür sonucuna dayanmalı

Flukloksasilin, doksisisiklin, klindamisin, amoksisilin, vankomisin, Teikoplanin, daptomisin, linezolid, gentamisin, rifampisin, meropenem

- Tüm sistem çıkarıldıktan sonra tedavi süresi (?)
 - Cep enfeksiyonunda 10-14 gün
 - Kan dolaşımı enfeksiyonu varsa en az 14 gün
 - Lead endokarditi, komplike enfeksiyon: en az 4-6 hafta
- Yeni cihaz ne zaman takılmalı
 - Çıkartılan tarafa değil, karşı tarafa takılmalı
 - En az 72 saat öncesine ait negatif kan kültürü olmalı
 - Kapak tutulumu varsa en az 14 gün beklenmeli

MULTİDİSİPLİNER EKİP

- Kardiyolog, Kalp-Damar Cerrahisi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji
- Dört yılda mortalite %18.5 → %8.2 (p=0.008)
Botelho-Nevers E, Thuny F, Casalta JP, et al. Dramatic reduction in infective endocarditis-related mortality with a management-based approach. Arch Intern Med. 2009;169(14):1290–8.
- Hastane içi mortalite %28 → %13 (p=0.02)
- Üç yıllık mortalite %34 → %16 (p=0.0007)
- Kültür negatif İE ↓ , renal disfonksiyonlar ↓
- Cerrahi sonuçlar daha başarılı
Chirillo F, Scotton P, Rocco F, et al. Management Strategies and Outcome for Prosthetic Valve Endocarditis. Am J Cardiol. 2013. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.05.059.

Belirsizlikler

- Başta aminoglikozidler olmak üzere tedavi süresi
- Oral tedavi
 - İV uyuşturucu kullananlarda *S. aureus* İE'de oral siprofloksasin + rifampisin etkili ...?...
- İdeal ameliyat zamanı
 - Tedavinin 1. haftasında kapak replasmanı yapıldığında relaps ve kapak disfonksiyonu riski daha fazla olabilir
- Serebral görüntülemenin değeri ve serebral mikotik anevrizma gelişenlerde tedavi
 - Rüptüre olmamış anevrizmalar antibiyoterapi ile düzelebilir (anjio ile kontrol)
 - Endovasküler girişim: büyük (>10 mm) veya antibiyoterapiye rağmen geçmeyen/büyüyen anevrizmalarda

Halen geliştirilmesi gerekenler

- İE'leri önlemede maliyet-etkin uygulamalar
- Tedavide gecikmeyi önlemek için erken tanı stratejileri
- Yakın izlem ve acil cerrahi gerektiren hastaların daha iyi tanımlanması

SON