



İNFEKTİF ENDOKARDİT TEDAVİSİNDE PENİSİLİN G: UNUTMAK İÇİN ÇOK MU ERKEN ?

Dr.Denef Berzeg Deniz

Dr.Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Hastanesi

Olgu-1

- 62 yaş, erkek, 5 yıl önce aort kapak replasmanı
- 1 aydır olan yüksek ateş, halsizlik şikayetleriyle başka bir merkeze başvurmuş
- Ekokardiyografi; protez aort kapağında çok sayıda hareketli kitleler
- İE ön tanısıyla kan kültürleri alınıp, ampirik meropenem 3x1 gr+daptomisin 1x500 mg,iv
- GD iyi, eşlik eden komorbidite yok

Ampirik tedavi seçeneği uygun mu?

- ✓ İE epidemiyolojisi
- ✓ İE'te etken mikroorganizmalar
- ✓ Ampirik tedavide rehber önerileri

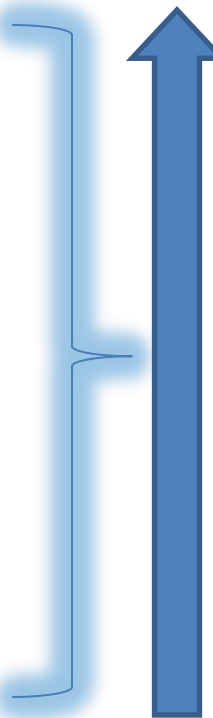
İE Epidemiyolojisi

Gelişmekte olan ülkeler

- Romatizmal kalp kapak hast. hala sık
- Hasta yaşı daha genç
- Daha sıklıkla toplum kökenli

Gelişmiş ülkeler

- Romatizmal kalp kapak hast.
- Ortalama yaşam süreleri
- Yaşlılarda dejeneratif kalp hastalıkları
- Kapak cerrahisi
- Bakteriyemi için risk oluşturan sağlık bakımıyla ilişkili girişimler
- Protez kalp kapağı ve diğer kardiyak cihazların kullanımı
- İntravenöz uyuşturucu ilaç kullanım oranları



Gelişmiş ülkelerde İE epidemiyolojisi ne yönde değişti ?

- 1926'da ortalama yaş <30
- 1943'te ortalama yaş 39
- Günümüzde ortalama yaş >60
- 20 yıl öncesine kadar en sık etken **streptokoklar (öz. viridans grup streptokoklar)**
- Şimdi **stafilokoklar, özellikle *S.aureus***, İE etyolojisinde birinci sırada
- Toplumdan edinilmiş doğal kapak İE'li ve intravenöz ilaç kullanıcısı olmayan hastalarda **viridans grup streptokoklar** gelişmiş ülkelerde hala en önemli patojenler

Türkiye’de İE Epidemiyolojisi

- ❖ 1990’lı yıllarda ortalama yaş 36
- ❖ 2000’li yıllarda ortalama yaş 45-51
- Türkiye’de 1300 olguda kapak hast %46’sının nedeni ARA*
- ARA insidansı, gelişmiş ülkelerde 1/100 000**, Türkiye’de 50-100/100 000***.

* Demirbağ R. Türk Kardiyol Dern Arş. 2013.

* *Tibazarwa KB. Heart. 2008; 94(12): 1534-40.

***Orun UA. Eur J Pediatr 2012

Türkiye’de İE epidemiyolojisi*

- 228 İE’li hasta
- En sık predispozan faktör (%65);
romatizmal kapak hastalığı
- Ortalama yaş; 36
- %80’i doğal kapaklı
- İV ilaç kullanımı hiç yok

**Y.Çetinkaya. International Journal of Antimicrobial Agents.2001.*

İE'te etken mikroorganizmalar

- **Streptokok ve stafilokoklar** İE vakalarının %80-90'ında etken
- Eskiden tüm dünyada streptokoklar en sık etkendi
- Gelişmekte olan ülkelerde hala en sık etken streptokoklar
- ***S.aureus*** gelişmiş ülkelerdeki İE'in en sık etkeni
- Çocuklardaki İE'te en sık etken **viridans streptokoklar**
- MVP olan İE'li hastalarda en sık etken **viridans streptokoklar**
- İzole mitral kapak tutulumu olan genç kadınlardaki İE'te hemen daima etken; **viridans streptokoklar**

Dünyada İE'te etken dağılımı*

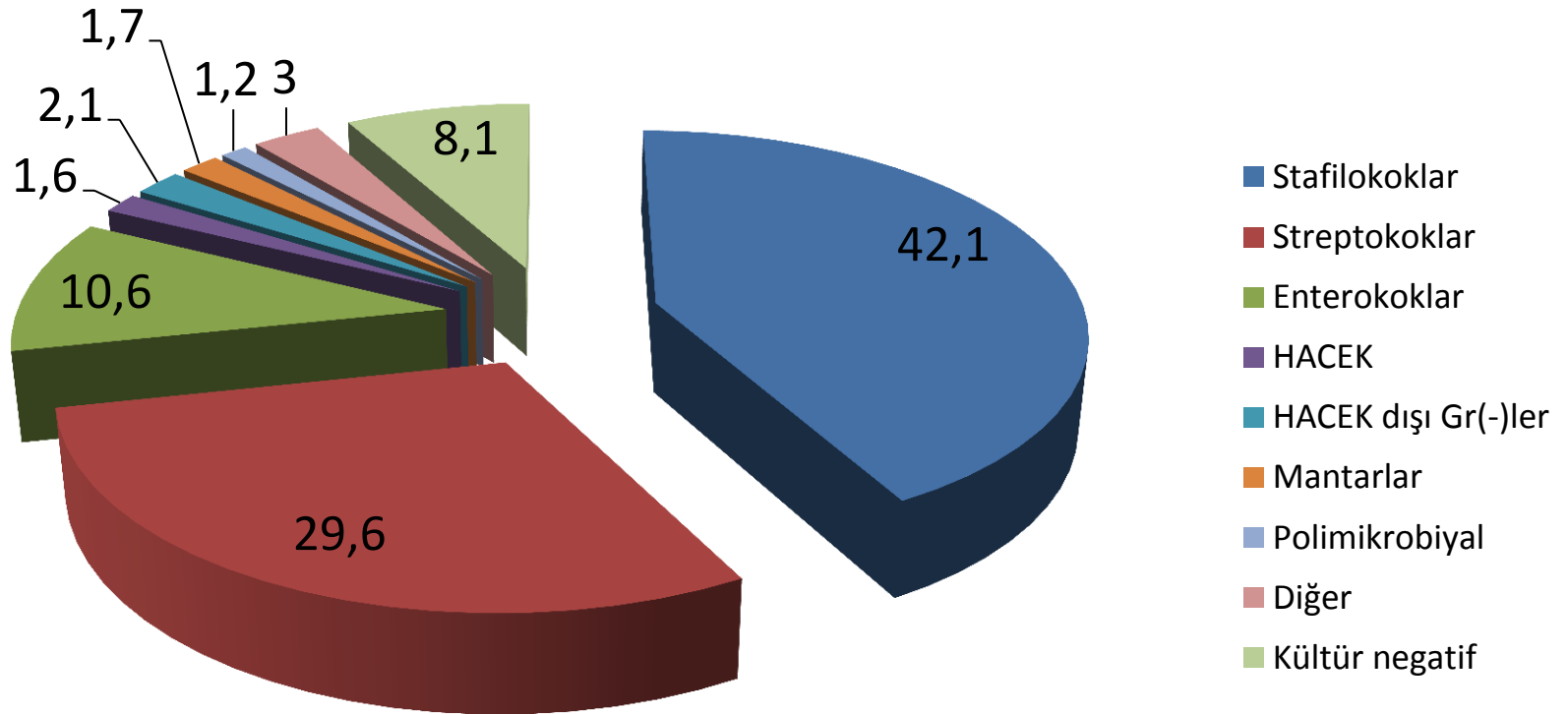
- 16 ülkeden, 39 merkezi içeren prospektif çalışma
- 3,5 yıllık çalışma (2000-2003)
- 1779 kesin İE tanılı hasta

**Fowler VG Jr., et al. JAMA. 2005.293(24):3012-21.*

Kesin İE'li 1779 hastada etken dağılımı

Fowler VG Jr., et al. JAMA. 2005.293(24):3012-21.

1779 İE'li hastada etken dağılımı



Türkiye’de İE’te Etken Dağılımı*

- 325 İE tanılı erişkin hasta
- 14 yıl (2000-2013)
- İlk 5 yıl prospektif, daha sonra retrospektif

**Şimşek-Yavuz,S.*

International Journal of Infectious Diseases, 2015-01-01; 30;106-114

Türkiye’de İE’te Etken Dağılımı*

Etkenler	Yüzde
Stafilokoklar	36.1
S.aureus	20.1
KNS’lar	16
Streptokoklar	20.6
Viridans grup streptokoklar	17
Diğer streptokoklar	3.6
Enterokoklar	6.8
Gr (-) basiller	6.4
Brucella melitensis	4.6
Kültür negatif	22.2
Diğer	3.3

*Şimşek-Yavuz,S.

International Journal of Infectious Diseases, 2015-01-01; 30;106-114

İnfektif Endokarditte Kan Kültür Negatifliği

- Önceden antibiyotik kullanımı yoksa;
 - 1 set kan kültürü etkeni %96,
 - 2 set kan kültürü % 98 tespit eder
- Kan kültürü alınmadan önce AB kullanımı bakteri izolasyon olasılığını %35-40 azaltır

Infective endocarditis in Turkey: aetiology, clinical features, and analysis of risk factors for mortality in 325 cases

Şimşek-Yavuz,S.

International Journal of Infectious Diseases, 2015

- **Doğal kapaklı hastalarda en sık etken streptokoklar**
- **İntrakardiyak protezli hastalarda en sık etken stafilokoklar**

Kültür (-) İE'te etkeni tahmin etmek için en önemli özellikler:

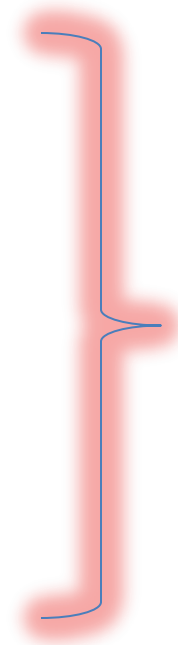
- ❖ Hasta yaşı
- ❖ Predispozan durum (RKH, konjenital kalp hastalığı, intrakardiyak cihaz varlığı)
- ❖ Toplum kökenli / sağlık bakımı ilişkili

Kültür (-) İE'te etken tahmini

- Toplum kökenli
 - <40 yaş
 - RKH, konjenital kalp hast.
 - Doğal kapak
- STREPTOKOK**
- Sağlık bakımıyla veya pacemaker lead ilişkili
 - Kreatinin >1.2 mg/dl
- STAFİLOKOK**

Kültür (-) İE'te etken tahmini

- İleri yaş (>50)
- Perivalvüler abse varlığı
- Diyaliz hastası
- Geç dönem protez kapak



ENTEROKOK

Kültür (-) İE

Sebep;

- **%45-60** oranında **≥3 gün AB kullanılması**.
*Bunlarda etkenin streptokoklar ve stafilokoklar olduğu (+) PCR testleriyle saptanmış**
- **%40-55** hastada yavaş üreyen ve özel b.y. veya hücre kültürü gerektiren m.org.lar*

Kültür Negatif İE'te Ampirik Tedavi

- Önceden antibiyotik kullanımı var mı ?
- Doğal kapak / protez kapak İE ?
- Protez kapak İE ise operasyon zamanı ?
- Toplum kökenli / nozokomiyal veya non-nozokomiyal SBIİE ?

Ampirik tedavide ESC (European Society of Cardiology) rehber önerileri

Antibiyotik	Doz	Süre (hafta)	Yorumlar
-------------	-----	--------------	----------

Toplum kökenli doğal kapak veya geç dönem (>1 yıl) protez kapak

Ampisilin +	6x2 gr	4-6	
Flukloksasilin/oksasilin +	4x3 gr	4-6	
Gentamisin	3x1 mg/kg	4-6	
Vankomisin +	2x15 mg/kg	4-6	Penisilin alerjisi durumunda
Gentamisin	3x1 mg/kg	4-6	

Erken dönem (<1 yıl) protez kapak veya nozokomiyal ve non-nozokomiyal SBİE

Vankomisin +	2x15 mg/kg	6	Rifampin sadece protez kapak İE'te önerilir ve 3-5 gün sonra tedaviye eklenir
Gentamisin +	3x1 mg/kg	2	
Rifampin +	3x300 mg	6	
Sefepim	3x2 gr	6	

Olgu-1

- 62 yaş, erkek, 5 yıl önce aort kapak replasmanı
- 1 aydır olan yüksek ateş, halsizlik şikayetleriyle başka bir merkeze başvurmuş
- Ekokardiyografi; protez aort kapağında çok sayıda hareketli kitleler
- İE ön tanısıyla kan kültürleri alınıp, ampirik meropenem 3x1 gr+daptomisin 1x500 mg,iv
- GD iyi, eşlik eden komorbidite yok

Olgu 1-devam

- Kan kültürlerinde *E.faecalis* üremiş.
- Kan kültürü: *E.faecalis*

Penisilin MİK: 4 mcg/ml (duyarlı)

Ampisilin MİK: 2 mcg/ml (duyarlı)

Vankomisin MİK: 1 mcg/ml (duyarlı)

Olgu 1-devam

- Meropenem kesilmiş
- Tedavisi daptomisin monoterapi olarak devam ederken 10. günde hastanemize yönlendirilmiş
- Daptomisin E-test bakılmamış

Enterokok endokarditinde daptomisin

- İspanya, 3.basamak eğitim hastanesi,
 - Enterokokal İE'li 32 hasta
 - 5 yıl süreli, retrospektif
-
- **Daptomisin**
 - **Ampisilin+seftriakson**
 - **Ampisilin / vankomisin+gentamisin**

	Daptomisin	Ampisilin+ Seftriakson	Ampisilin/Vankomisin + Gentamisin	p değeri
Bakteriyemi süresi (ortalama)	6 gün	1 gün	1 gün	<0.01
Komplikasyonlar	%83.3	%14.3	%20	<0.01
AB değişim ihtiyacı	%66.7	%0	%20	<0.01
Cerrahi ihtiyacı	%50	%19	%80	0.02 (1.ve3. gruplarda fark yok)
Advers etki	%0	%0	%20	0.06

Penisiline ve gentamisine duyarlı enterokokların etken olduğu İE tedavisi (AHA)

- **Ampisilin 6x2 gr iv**
veya
- **Penisilin G 18-30 MÜ/gün**  **Gentamisin 3x1 mg/kg**
(devamlı infüzyonla veya 6 doza bölerek)

Doğal kapakta 4 hafta, protez kapakta 6 hafta
veya

- **Ampisilin 6x2 gr iv + seftriakson 2x2 gr iv,**
6 hafta

Penisiline dirençli enterokokların etken olduğu doğal ve protez kapak İE (AHA)

- Vankomisin 2x15 mg/kg + gentamisin 3x1 mg/kg
- 6 hafta boyunca

Penisilin, AG'ler ve vankomisine dirençli enterokoklarla oluşan doğal ve protez kapak İE (AHA)

- Linezolid 2x600 mg iv/oral
veya
- Daptomisin 10-12 mg/kg/gün, iv

Bu hastalarda kür için kapak replasmanı gerekebilir.

Olgu-1 devam

- Yeniden kan kültürleri alındı
- Daptomisin kesilerek tedavi penisilin G ile 6x4 MÜ dozunda sürdürüldü.
- 10.günde alınan KK'de yine *E.faecalis* üredi.
- Daptomisin E-test ile MİK: 8 mcg/ml (dirençli)

Olgu-2

- 28 yaşında kadın,
- Son 4 aydır yüksek ateş, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, giderek artan solunum sıkıntısı şikayetleriyle birçok defa farklı merkezlere başvurmuş.
- ÜSYE, ASYE ön tanılarıyla ağızdan çeşitli antibiyotikler kullanmış.
- Ekokardiyografi; doğal mitral kapak üzerinde vejetasyon
- Hastanemize yönlendirilmiş

Olgu-2

- TÖE; Doğal mitral kapak üzerinde 10x12 mm boyutlarında vejetasyon, orta derecede MY
- Batın USG: Dalakta infarkt
- Kan kültürleri alındı
- Ampirik tedavi ampicilin/sulbaktam 4x3 gr iv + gentamisin 3x1 mg/kg
- KVC konsültasyonu sonucu MVR operasyonu
- Kan kültürlerinde üreme olmadı

Olgu-2

- Kapak kültürünün 3.pasajı (8. günde):

Streptococcus mitis

Penisilin G MİK: 0.06 mcg/ml (duyarlı)

- Tedavi revize edildi
- Pen G 6x3 milyon ünite
- Tedavi 6 haftaya tamamlandı

AHA 2015 Rehberi
Penisiline duyarlı (MİK<0.12 mcg/ml) VGS'lar ve *S.bovis* ile oluşan
doğal kapak İE tedavisi

İlaç	Doz	Süre (hafta)	Yorumlar
Penisilin G veya	12-18 MÜ/gün, sürekli infüz. veya 4-6 doza bölerek	4	>65 yaş ve 8.kranial sinir hasarı veya böb.fonk.boz. olanlarda tercih edilir
Ampisilin veya	6x2 gr iv	4	
Seftriakson	1x2 gr iv/im	4	
Penisilin G veya ampisilin veya seftriakson + Gentamisin	Aynı dozlarda 1x3 mg/kg iv	2 2	2 haftalık rejim kardiyak/ekstrakard absesi olanlar, böb. fonk. boz., 8.kraniyal sinir fonk.boz. tercih edilmemeli
Vankomisin	2x15 mg/kg	4	Sadece penisilin veya seftriaksonu tolere edemeyenlerde

AHA 2015 Rehberi

Penisiline duyarlı (MİK<0.12 mcg/ml) VGS'lar ve *S.bovis* ile oluşan protez kapak İE tedavisi

İlaç	Doz	Süre (hafta)	Yorumlar
Penisilin G veya	12-18 MÜ/gün, sürekli infüz. veya 4-6 doza bölerek	6	>65 yaş ve 8.kranial sinir hasarı veya böb.fonk.boz. olanlarda tercih edilir
Ampisilin veya	6x2 gr iv	6	
Seftriakson	1x2 gr iv/im	6	
Penisilin G veya ampisilin veya seftriakson + Gentamisin	Aynı dozlarda 1x3 mg/kg iv	6 2	2 haftalık rejim kardiyak/ekstrakard absesi olanlar, böb. fonk. boz., 8.kraniyal sinir fonk.boz. tercih edilmemeli
Vankomisin	2x15 mg/kg	6	Sadece penisilin veya seftriaksonu tolere edemeyenlerde

AHA 2015 Rehberi

Penisiline rölatif dirençli (MİK:0,12-0,5 mcg/ml) VGS'lar ve *S.bovis* ile oluşan doğal kapak İE tedavisi

İlaç	Doz	Süre	Yorumlar
Penisilin G	24 MÜ/gün, sürekli veya 4-6'ya bölerek	4	Penisiline dirençli (MİK>0.5 mcg/ml) VGS'larda pen/amp, genta ile 4-6 hafta kombine (enterokoklar gibi)
veya Ampisilin	6x2 gr, iv	4	Duyarlı olan VGS'larda seftriakson seçenek olabilir
+			
Gentamisin	1x3 mg/kg	2	
Vankomisin	2x15 mg/kg	4	Sadece penisilin ve seftriaksonu tolere edemeyen hastalar için

AHA 2015 Rehberi

Penisiline rölatif dirençli (MİK:0,12-0,5 mcg/ml) VGS'lar ve *S.bovis* ile oluşan protez kapak İE tedavisi

İlaç	Doz	Süre	Yorumlar
Penisilin G	24 MÜ/gün, sürekli veya 4-6'ya bölerek	6	Penisiline dirençli (MİK>0.5 mcg/ml) VGS'larda pen/amp, genta ile 4-6 hafta kombine (enterokoklar gibi)
veya Ampisilin	6x2 gr, iv	6	Duyarlı olan VGS'larda seftriakson seçenek olabilir
+			
Gentamisin	1x3 mg/kg	6	
Vankomisin	2x15 mg/kg	6	Sadece penisilin ve seftriaksonu tolere edemeyen hastalar için

Türkiye’de 325 İE’li Hastada Streptokok ve Enterokokların Penisilin Duyarlılıkları

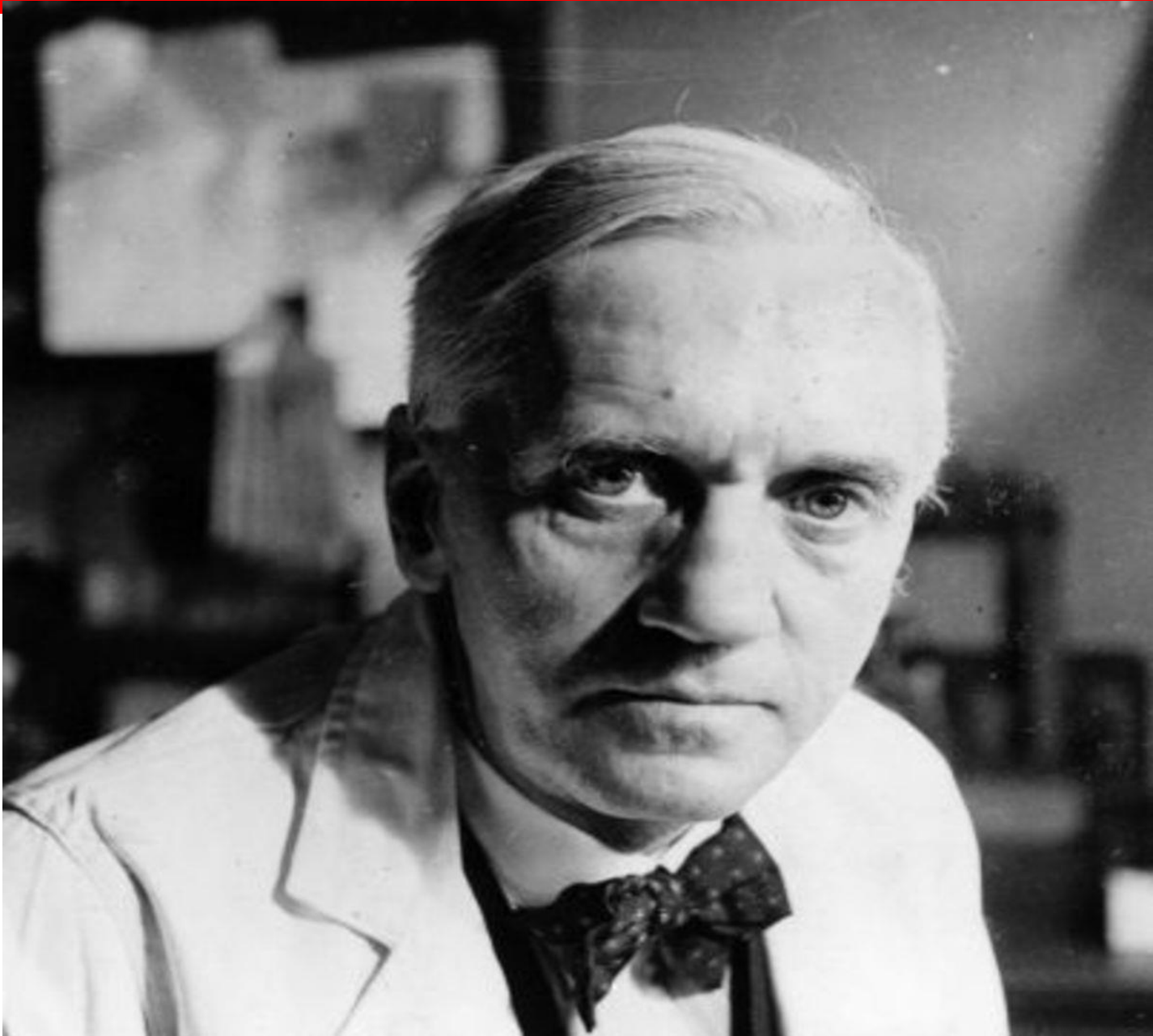
- Tüm streptokoklar (63 adet) penisiline duyarlı
- Tüm enterokoklar (22 adet) penisilin, vankomisin ve gentamisine duyarlı
- 53 hasta penisilin ± gentamisin ile tedavi edildi
- Toplam mortalite %25,4
- Penisilinle tedavi edilenlerde mortalite %11,3

**Şimşek-Yavuz, S., et al.
International Journal of Infectious Diseases, 2015*

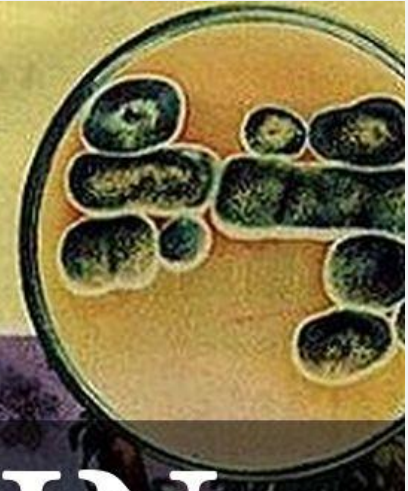
SONUÇ

- *Penisilin G, streptokokal ve enterokokal İE tedavisinde ülkemiz için hala uygun seçenek*
- *AHA ve ESC rehberlerinde birinci seçenek*
- *Kan ve kapak kültürleri önemli*
- *İE nadir görülen bir hastalık. Dolayısıyla İE tedavisinde rehberlere uymak akıllıca bir yaklaşım*

Sir Alexander Fleming

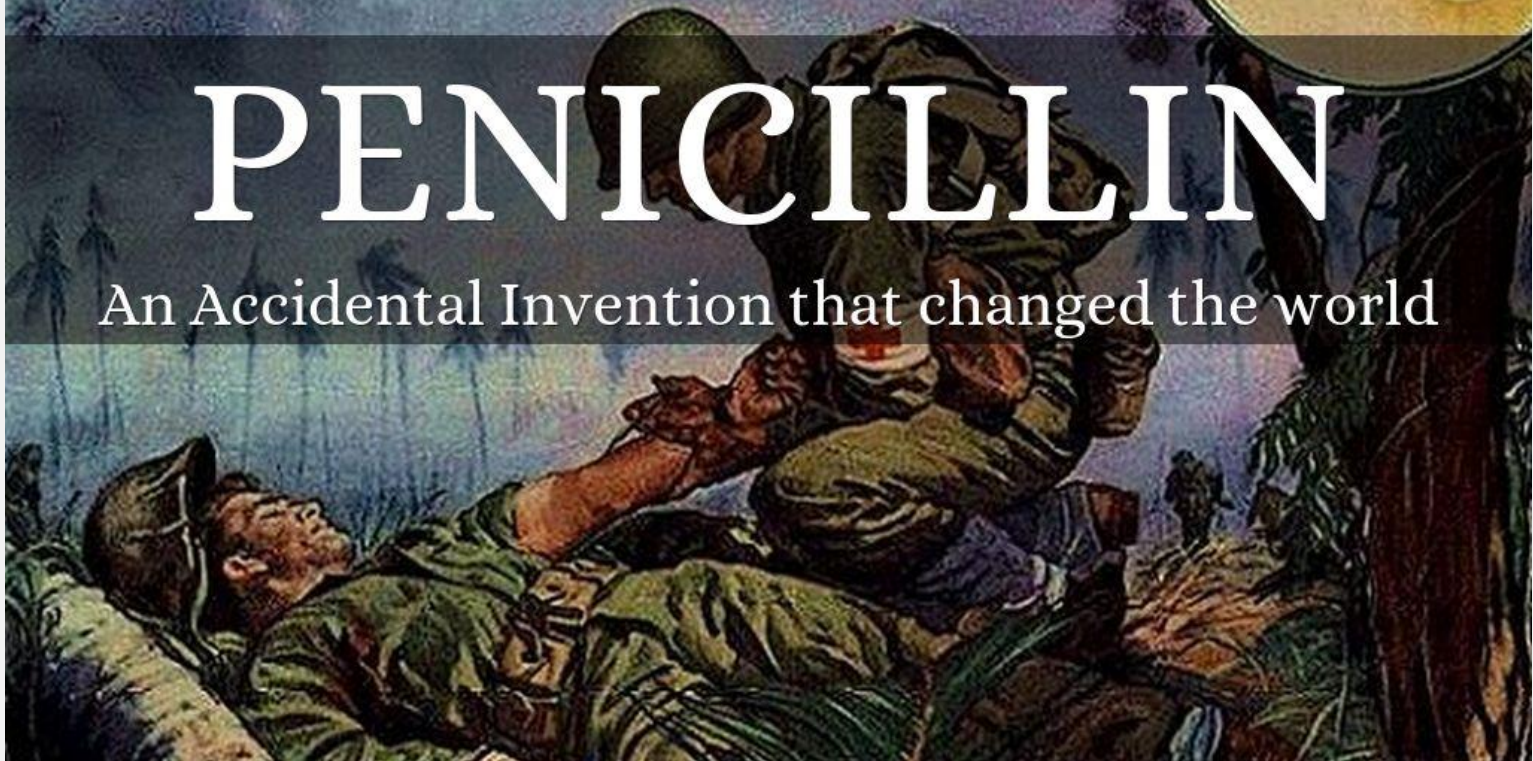


Thanks to PENICILLIN
...He Will Come Home!



PENICILLIN

An Accidental Invention that changed the world



İNFEKTİF ENDOKARDİT TEDAVİSİNDE
PENİSİLİN G' Yİ UNUTMAK İÇİN ÇOK
ERKEN !!!

Sabrınız için teşekkürler...