

EN ZOR OLGUM

29 Mayıs 2018

Dr.Denef Berzeg Deniz

Dr.Siyami Ersek GKDC Hastanesi

2.4.2018

NUCLEUS v9.20.58 - Dr. Siyami Ersek Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi [Merkez]

Antibiyotik Onay Listesi

Şablon: Tarih Tipi: Kayıt Tarihi İstek Tarihi 02/04/2018 03/04/2018 Statü: Yeni Durdurulmuş Onaylanmış Sadece Ön Onaylanmışlar Sadece Karşılacak Miktarı Olanlar Sadece Başhekim Onayı Zorunlu Olanlar

Merkez: Tüm Merkezler

Bir sütuna göre gruplandırmak için, sütunun üstbilgisini tıklayın

P. Hasta No	Hasta Adı	İlaç Adı	Yaş	Kaçına Gün	İstek Tarihi	İstek Miktarı	Kayıt Tarihi
1411782	RAHİME GÜRBÜZ	VANCO... R. FLC.		11	02/04/2018		01/04/2018 10:09:00
Onaylandı	30/03/2018 - 01/04/2018	Uz. Dr. AYFER ŞENSOY - 30/03/2018 09:41					
Onaylandı	29/03/2018 - 29/03/2018	Uz. Dr. AYFER ŞENSOY - 29/03/2018 08:53					
Onaylandı	28/03/2018 - 28/03/2018	Uz. Dr. AYFER ŞENSOY - 28/03/2018 09:19					
Onaylandı	26/03/2018 - 27/03/2018	Uz. Dr. DENEZ DENİZ - 27/03/2018 10:24					
Onaylandı	23/03/2018 - 25/03/2018	Uz. Dr. DENEZ DENİZ - 23/03/2018 13:27					
1434073	RE...	VANCOTEK 500MG. İ.V. FLAKON		1	02/04/2018	2,00	02/04/2018 16:20:00
1431861	SAKİNE NAMLİ	MOKSİLOX İV. İNFÜZYON ÇÖZELTİSİ 400MG./ 250ML.		8	02/04/2018	1,00	02/04/2018 11:39:00
Onaylandı	30/03/2018 - 01/04/2018	Uz. Dr. AYFER ŞENSOY - 30/03/2018 09:41					
Onaylandı	29/03/2018 - 29/03/2018	Uz. Dr. AYFER ŞENSOY - 29/03/2018 08:53					
Onaylandı	28/03/2018 - 28/03/2018	Uz. Dr. AYFER ŞENSOY - 28/03/2018 09:19					
Onaylandı	27/03/2018 - 27/03/2018	Uz. Dr. DENEZ DENİZ - 27/03/2018 10:17					
Onaylandı	26/03/2018 - 26/03/2018	Uz. Dr. MUTLU ŞEYDA ÖCALMAZ - 26/03/2018 16:45					
347655	SELAHETTİN COLPAN	MOKSEFEN İV. İNFÜZYON ÇÖZELTİSİ 400MG./ 250ML.		19	02/04/2018	1,00	30/03/2018 15:01:00
Onaylandı	30/03/2018 - 01/04/2018	Uz. Dr. AYFER ŞENSOY - 30/03/2018 09:41					
Onaylandı	29/03/2018 - 29/03/2018	Uz. Dr. AYFER ŞENSOY - 29/03/2018 08:53					
Onaylandı	28/03/2018 - 28/03/2018	Uz. Dr. AYFER ŞENSOY - 28/03/2018 09:19					
Onaylandı	26/03/2018 - 27/03/2018	Uz. Dr. DENEZ DENİZ - 27/03/2018 10:24					
Onaylandı	27/03/2018 - 27/03/2018	Uz. Dr. DENEZ DENİZ - 27/03/2018 09:48					
Onaylandı	25/03/2018 - 25/03/2018	Uz. Dr. DENEZ DENİZ - 23/03/2018 16:34					
Onaylandı	16/03/2018 - 25/03/2018	Uz. Dr. DENEZ DENİZ - 27/03/2018 10:22					
Onaylandı	24/03/2018 - 24/03/2018	Uz. Dr. MUTLU ŞEYDA ÖCALMAZ - 23/03/2018 15:09					
Onaylandı	22/03/2018 - 22/03/2018	Uz. Dr. MUTLU ŞEYDA ÖCALMAZ - 22/03/2018 09:52					
Onaylandı	20/03/2018 - 20/03/2018	Uz. Dr. AYFER ŞENSOY - 20/03/2018 08:47					
Onaylandı	19/03/2018 - 19/03/2018	Uz. Dr. AYFER ŞENSOY - 19/03/2018 15:19					
Onaylandı	15/03/2018 - 15/03/2018	Uz. Dr. DENEZ DENİZ - 15/03/2018 15:56					
1038547	TAHSİN AYDIN	AVİPİM 1 GR. İM.İV. FLAKON		5	02/04/2018	4,00	01/04/2018 19:58:00
Onaylandı	30/03/2018 - 01/04/2018	Uz. Dr. AYFER ŞENSOY - 30/03/2018 09:41					
Onaylandı	29/03/2018 - 29/03/2018	Uz. Dr. AYFER ŞENSOY - 29/03/2018 15:10					
1038547	TAHSİN AYDIN	FLUKOPOL 100 mg/50 ml İV torba		14	02/04/2018	4,00	01/04/2018 19:58:00

Baştır Excel Export Onay İşlemleri Hasta İşlemleri

Hasta Medik... Yatan Hasta... Hasta Sonuç... Antibiyotik O... Hasta EHU Bi...

DENEZ DENİZ (DOK960) D_10 / DB_v2 KBLAB1 10.216.26.28 MONAD Yazılım ve Danışmanlık www.monad.c 16:00 19/05/

KVC uzmanı arandı



- İnfektif endokardit
- Dış merkezden opere edilmek üzere gelmiş
- Vankomisin 2x500 mg iv 3 gün verilmiş, 1 ay verilmesi planlanmış
- Kan kültürlerinde üreme var mı ? Ne üremiş ?

İnfeksiyon hastalıkları uzmanı değerlendirmesi

56 yaş erkek

5 yıldır çalışmıyor, daha önce bakkal dükkanı işletmiş

Özgeçmiş:

➤ 10 sene önce KAG: Normal koroner arterler

➤ 4 yıldır HT

➤ 4 yıldır tip 2 DM

Kullandığı ilaçlar: Atacand plus (Kandesartan + hidroklorotiazid), Beloc Zok tb (metoprolol), OAD

Anamnez

- İlk şikayetler (halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı) tanı konulmadan 56 gün, bize yatışından 80 gün önce başlamış
- İlk şikayetlerin 2. haftasında 26.01.2018 de üşüme, titreme, yüksek ateş ile acile başvuruyor
- Nötrofilik lökositoz
- Parenteral AB reçete ediliyor (6 gün)
- Ateşi bir daha yükselmiyor, ancak aşırı halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı devam (1 ayda 10 kg)

Poliklinik başvuruları

- **İnfeksiyon hastalıkları**
 - Peroral AB
- **Dahiliye**
 - Uzun süreli nötrofilik lökositoz
 - Batın USG: Dalak parenkiminde 6x4 cm hipointens alan (granülomatöz hast ve hematolojik bozukluklar)
- **Hematoloji**
 - KML ön tanısıyla tüm abdomen BT: dalakta laserasyon ve subkapsüler hematoma
 - JAK2 mutasyon testi
- **Genel cerrahi + anestezi**
 - Splenektomi

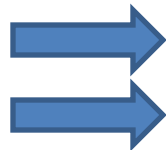
Acil başvuruları (kusma, senkop)

	3.2.2018	6.2.2018	10.2.2018	17.2.2018
WBC	17.750	14.480	14.620	9.440
Nötrofil	14.530 (%82)	10.410 (%72)	10.000 (69)	5.660 (%60)
CRP	23 mg/dl	14 mg/dl	3.7 mg/dl	1.4 mg/dl
TİT	glukozüri (+++), hematüri (++), proteinüri (++)	hematüri (++), piyüri (++)	hematüri (+), piyüri (++)	hematüri (++), piyüri (++)

➤ Toraks BT: Normal

➤ Pelvik BT: prostatta kalsifikasyon

Tanı: Pnömoni
İYE



oral antibiyotikler
oral antibiyotikler

Yeni semptom (göğüs ağrısı)

	3.2.2018	6.2.2018	10.2.2018	17.2.2018	21.2.2018
WBC	17.750	14.480	14.620	9.440	11.350
Nötrofil	14.530 (%82)	10.410 (%72)	10.000 (69)	5.660 (%60)	7.610 (%67)
CRP	23 mg/dl	14 mg/dl	3.7 mg/dl	1.4 mg/dl	3.7 mg/dl
TİT	glukozüri (+++), hematüri (++) proteinüri (++)	hematüri (++) piyüri (++)	hematüri (+) piyüri (++)	hematüri (++) piyüri (++)	
Troponin I					0.123 ng/ml (0-0.06)

AKS ile kardiyolojide değerlendiriliyor (21.2.2018)

EKG; normal sinüs ritminde, 104 atım/dk

Ekokardiyografi: **Bikuspid aort, orta AY, asendan aort ve sinüs valsalva dilatasyonu, sol vent HT, sol vent diyastolik disfonk**

KAG: LAD %80 darlık, Cx %90 darlık

LAD ve Cx'e stent

7.3.2018

Sol kolunda ve yüzünde uyuşma, yüksek ateş
şikayetleriyle acile başvuru

Serebral difüzyon MR; her 2 hemisferde multipl akut
iskemik odaklar

SVO tanısıyla nörolojiye yatış

Ateş: 38,5 C

Kan ve idrar kültürleri alındı

Eko: Bikuspid aort, EF %65, orta-ileri AY

Karotis-vertebral arter doppler USG: N

Genç yaş infarkt nedeniyle vaskülit markerları istenmiş.

9.3.2018

TEE: Bikuspid aort, orta-ileri AY, aortta sol ana koroner arter hizasında 2.4x1 cm çaplarında psödoanevrizma. İE açısından anlamlı bulgular

Batın USG: Dalak alt polde 10.5x6 cm boyutunda diffüz hipoekoik lezyon (kr.infarkt ?)

Kardiyolojiye **İE tanısıyla** (56. günde) yatış yapıp kan kültürleri alınmış

Acute Coronary Syndrome in Infective Endocarditis

María Carmen Manzano,^a Isidre Vilacosta,^a José A. San Román,^b Paloma Aragoncillo,^c Cristina Sarriá,^d Daniel López,^e Javier López,^b Ana Revilla,^b Rocío Manchado,^f Rosana Hernández,^a and Enrique Rodríguez^a

^aInstituto Cardiovascular, Hospital Universitario San Carlos, Madrid, Spain

^bInstituto de Ciencias del Corazón (ICICOR), Hospital Universitario de Valladolid, Valladolid, Spain

^cServicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario San Carlos, Madrid, Spain

^dServicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, Spain

^eServicio de Medicina Interna, Hospital Universitario San Carlos, Madrid, Spain

^fServicio de Medicina Preventiva y Estadística, Hospital Universitario San Carlos, Madrid, Spain

Introduction and objectives. To describe the clinical, microbiologic, echocardiographic characteristics, and disease progression in patients who experience an acute coronary syndrome during an episode of endocarditis.

Methods. The study included 586 consecutive patients who were diagnosed with infective endocarditis (481 left-sided) at one of five hospitals between 1995 and 2005.

Results. Overall, 14 patients (2.9%) had an acute coronary syndrome. Their mean age was 50 (17) years, and 50% had a prosthetic valve. For 11 episodes of endocarditis, laboratory cultures tested positive, with *Staphylococcus aureus* being the most frequently

Síndrome coronario agudo en la endocarditis infecciosa

Introducción y objetivos. Describir las características epidemiológicas, clínicas, microbiológicas, ecocardiográficas y evolutivas de los pacientes con un síndrome coronario agudo en el seno de una endocarditis.

Métodos. Hemos analizado 586 episodios de endocarditis (481 izquierdos) diagnosticados de forma consecutiva en 5 hospitales desde 1995 hasta 2005.

Resultados. Hubo 14 pacientes (2,9%) con un síndrome coronario agudo, con una edad media de 50 ± 17 años. El

Acute Coronary Syndrome in Infective Endocarditis

María Carmen Manzano, et al. Rev Esp Cardiol. 2007

- 10 yıllık süreçte 586 İE'li hasta
- AKS; nadir komplikasyon (%2.9)
- Genellikle hastalığın akut fazında (ilk 15 günde)
- En sık aort kapak tutulumunda

Acute Coronary Syndrome in Infective Endocarditis

María Carmen Manzano, et al. Rev Esp Cardiol. 2007

- Geniş periannüler lezyonlar risk faktörü
- Bu lezyonlar eksternal koroner kompresyon veya koroner arter embolisi
- Çoğu hastada başka bölgelerde de emboli (dalak, böbrek vs)
- Mortalitesi yüksek (%64)

9.3.2018

TEE: Bikuspid aort, orta-ileri AY, sol ana koroner arter hizasında 2.4x1 cm çaplarında psödoanevrizma. İE açısından anlamlı bulgular

Batın USG: Dalak alt polde 10.5x6 cm boyutunda diffüz hipoekoik lezyon (**kr.infarkt ?**)

Kardiyolojiye **İE tanısıyla** yatış yapıp kan kültürleri

İHU kons; daptomisin 1x500 mg iv

KVC kons; AB tedavisinin bitmesi ve sonrasında kons

- **Ampirik tedaviyi biçimlendiren etkenler**
- **İE'te etkenler**
- **Rehber önerileri**
- **Türkiye'de durum**

İE'te Ampirik Tedavi

- Doğal kapak / protez kapak İE ?
- Protez kapak İE ise operasyon zamanı ?
 - <1 yıl ?
 - >1 yıl ?
- Toplum kökenli / nozokomiyal veya non-nozokomiyal SBIİE ?

İE'te Ampirik Tedavi

- **Doğal kapak ve geç dönem (>1 yıl) protez kapak**
 - ✓ Streptokoklar
 - ✓ Metisiline duyarlı stafilokoklar
 - ✓ Enterokoklar
 - ✓ HACEK
- **Erken dönem (< 1 yıl) protez kapak ve SBiİE**
 - ✓ Metisiline dirençli stafilokoklar
 - ✓ Dirençli enterokoklar
 - ✓ HACEK dışı Gr (-) patojenler

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	Ampisilin sulbaktam + Gentamisin
Flukloksasilin/oksalat +			
Gentamisin	1x3 mg/kg	4-6	
Vankomisin +	2x15 mg/kg	4-6	Penisilin alerjisi durumunda
Gentamisin	3x1 mg/kg	4-6	

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
- Tüm streptokoklar (63 adet) penisiline duyarlı
- 53 hasta penisilin ± gentamisin ile tedavi edildi

iHU kons; daptomisin 1x500 mg iv

İE'te cerrahi endikasyonlar ve zamanlaması

Table 22 Indications and timing of surgery in left-sided valve infective endocarditis (native valve endocarditis and prosthetic valve endocarditis)

Indications for surgery	Timing ^a	Class ^b	Level ^c	Ref. ^d
1. Heart failure				
Aortic or mitral NVE or PVE with severe acute regurgitation, obstruction or fistula causing refractory pulmonary oedema or cardiogenic shock	Emergency	I	B	111,115, 213,216
Aortic or mitral NVE or PVE with severe regurgitation or obstruction causing symptoms of HF or echocardiographic signs of poor haemodynamic tolerance	Urgent	I	B	37,115, 209,216, 220,221
2. Uncontrolled infection				
Locally uncontrolled infection (abscess, false aneurysm, fistula, enlarging vegetation)	Urgent	I	B	37,209, 216
Infection caused by fungi or multiresistant organisms	Urgent/ elective	I	C	
Persisting positive blood cultures despite appropriate antibiotic therapy and adequate control of septic metastatic foci	Urgent	IIa	B	123
PVE caused by staphylococci or non-HACEK gram-negative bacteria	Urgent/ elective	IIa	C	
3. Prevention of embolism				
Aortic or mitral NVE or PVE with persistent vegetations > 10 mm after one or more embolic episode despite appropriate antibiotic therapy	Urgent	I	B	9,58,72, 113,222
Aortic or mitral NVE with vegetations > 10 mm, associated with severe valve stenosis or regurgitation, and low operative risk	Urgent	IIa	B	9
Aortic or mitral NVE or PVE with isolated very large vegetations (> 30 mm)	Urgent	IIa	B	113
Aortic or mitral NVE or PVE with isolated large vegetations (> 15 mm) and no other indication for surgery ^e	Urgent	IIb	C	

Table 23 Management of neurological complications of infective endocarditis



Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
After a silent embolism or transient ischaemic attack, cardiac surgery, if indicated, is recommended without delay	I	B	105, 263
Neurosurgery or endovascular therapy is recommended for very large, enlarging or ruptured intracranial infectious aneurysms	I	C	
Following intracranial haemorrhage, surgery should generally be postponed for ≥ 1 month	IIa	B	264–266
After a stroke, surgery indicated for HF, uncontrolled infection, abscess, or persistent high embolic risk should be considered without any delay as long as coma is absent and the presence of cerebral haemorrhage has been excluded by cranial CT or MRI	IIa	B	9,263
Intracranial infectious aneurysms should be looked for in patients with IE and neurological symptoms. CT or MR angiography should be considered for diagnosis. If non-invasive techniques are negative and the suspicion of intracranial aneurysm remains, conventional angiography should be considered	IIa	B	267, 268

KVC kons; AB tedavisinin bitmesi ve
sonrasında rekons

7.3.2018 ve 9.3.2018 kan kültürleri sonucu:

S.mitis üredi.

Penisilin duyarlı

Vankomisin duyarlı

17.3.2018 İHU kons: Daptomisin tedavisinin 9. gününde. 9 gündür ateşsiz. Kan kx de *S.mitis* üremiş. Penisilin duyarlı ancak MİK yok. MİK değeri istenmesi, septik emboli öyküsü nedeniyle KVC görüşü. Tedavinin 4 haftaya tamamlanması

***S.mitis* penisilin MİK: 0.19 mg/L**

20.3.2018 ve 26.3.2018 de alınan kontrol kan kültürlerinde *S.mitis*

30.3.2018 İHU kons: Daptomisin 20. gününde. Pen MİK: 0,19. Daptomisin altında etken üremeye devam ediyor. Doğal kapak İE kılavuzunda vankomisin 15 mg/kg 12 saatte bir, 4 hafta öneriliyor. *Vankomisin 2x500 mg iv başlanıyor. (hasta 70 kg)*

AHA 2015 Rehberi
Penisiline duyarlı (MİK<0.12 mcg/ml) VGS'lar 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 +	Aynı dozlarda	2	2 haftalık rejim kardiyak/ekstrakard absesi olanlar, böb. fonk. boz., 8.kraniyal sinir fonk.boz. tercih edilmemeli
Gentamisin	1x3 mg/kg iv	2	
Vankomisin	2x15 mg/kg	4	Sadece penisilin veya seftriaksonu tolere edemeyenlerde

AHA 2015 Rehberi

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

İlaç	Doz	Süre	Yorumlar
Penisilin G	24 MÜ/gün, sürekli veya 4-6'ya bölerek	4	
veya Ampisilin	6x2 gr, iv	4	
veya Seftriakson	1x2 gr iv/im	4	
+ Gentamisin	1x3 mg/kg	2	
Vankomisin	2x15 mg/kg	4	Sadece penisilin ve seftriaksonu tolere edemeyen hastalar için

Infectious Endocarditis: Degree of Discordance Between Clinical Guidelines Recommendations and Clinical Practice. Rev Esp Cardiol 2002. Mercedes González de Molina, et al.

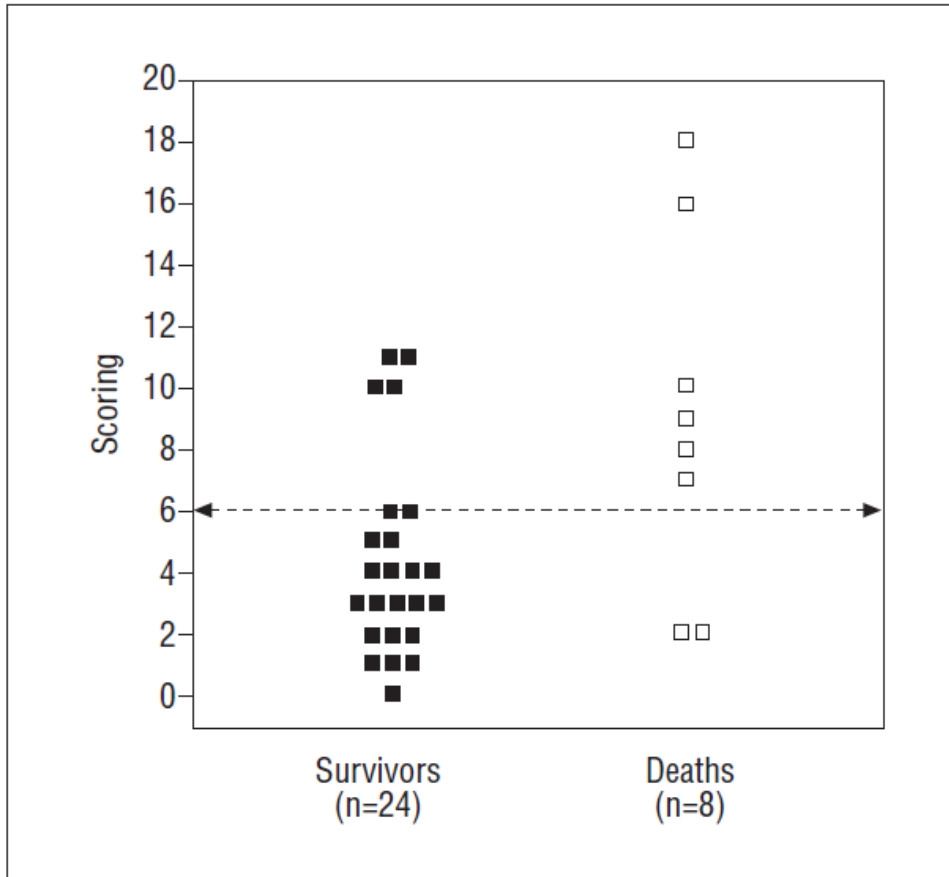


Fig. 2. The distribution of the scores in 2 groups, separated by survival or death during the hospital stay. A value greater than 6 seems to be a clear indication of the patient course.

**Rehberlere
uyumun düşük
olması
mortaliteyi
arttırıyor**

Early *In Vitro* and *In Vivo* Development of High-Level Daptomycin Resistance Is Common in Mitis Group Streptococci after Exposure to Daptomycin

Cristina García-de-la-Mària,^a Juan M. Pericas,^a Ana del Río,^a Ximena Castañeda,^a Xavier Vila-Farrés,^b Yolanda Armero,^a Paula A. Espinal,^b Carlos Cervera,^b Dolors Soy,^c Carlos Falces,^d Salvador Ninot,^d Manel Almela,^b Carlos A. Mestres,^d Jose M. Gatell,^a Jordi Vila,^{b,e} Asuncion Moreno,^a Francesc Marco,^b Jose M. Miró,^a the Hospital Clinic Experimental Endocarditis Study Group

Infectious Diseases Service,^a Microbiology Service,^b Pharmacy Service,^c and Cardiovascular Institute,^d Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), University of Barcelona, Barcelona, Spain; Barcelona Centre for International Health Research (CRESIB, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona), Barcelona, Spain^e

The development of high-level daptomycin resistance (HLDR; MIC of ≥ 256 mg/liter) after exposure to daptomycin has recently been reported in viridans group streptococcus (VGS) isolates. Our study objectives were as follows: to know whether *in vitro* development of HLDR after exposure to daptomycin was common among clinical isolates of VGS and *Streptococcus bovis*; to determine whether HLDR also developed during the administration of daptomycin to treat experimental endocarditis caused by the daptomycin-susceptible, penicillin-resistant *Streptococcus mitis* strain *S. mitis* 351; and to establish whether combination with gentamicin prevented the development of HLDR *in vitro* and *in vivo*. *In vitro* studies were performed with 114 VGS strains (mitis group, 92; anginosus group, 10; mutans group, 8; and salivarius group, 4) and 54 *Streptococcus bovis* strains isolated from 168 consecutive patients with infective endocarditis diagnosed between 1995 and 2010. HLDR was only observed after 24 h of exposure to daptomycin in 27% of the mitis group, including 27% of *S. mitis* isolates, 47% of *S. oralis* isolates, and 13% of *S. sanguis* isolates. In our experimental model, HLDR was detected in 7/11 (63%) and 8/12 (67%) isolates recovered from vegetations after 48 h of daptomycin administered at 6 mg/kg of body weight/24 h and 10 mg/kg/24 h, respectively. *In vitro*, time-kill experiments showed that daptomycin plus gentamicin was bactericidal against *S. mitis* 351 at tested concentrations of 0.5 and 1 times the MIC and prevented the development of HLDR. *In vivo*, the addition of gentamicin at 1 mg/kg/8 h to both daptomycin arms prevented HLDR in 21 out of 23 (91%) rabbits. Daptomycin plus gentamicin was at least as effective as vancomycin plus gentamicin. In conclusion, HLDR develops rapidly and frequently *in vitro* and *in vivo* among mitis group streptococci. Combining daptomycin with gentamicin enhanced its activity and prevented the development of HLDR in most cases.

Early *In Vitro* and *In Vivo* Development of High-Level Daptomycin Resistance Is Common in Mitis Group Streptococci after Exposure to Daptomycin

- İE etkeni 114 VGS (hiçbirinin tedavisinde daptomisin kullanılmamış ve hepsi duyarlı)
- Tavşanlarda deneysel aort kapak İE oluşturulmuş
- 24 saat sonunda %27'sinde HLDR (MİK > 256 mg/L)
- 48 saat sonunda %67 HLDR
- Gentamisin eklenince (3x1 mg/kg) %91'inde HLDR gelişimi engellenmiş

Evaluation of daptomycin combinations with cephalosporins or gentamicin against *Streptococcus mitis* group strains in an *in vitro* model of simulated endocardial vegetations (SEVs)

Juwon Yim^{1†}, Jordan R. Smith^{1‡}, Nivedita B. Singh¹, Seth Rice¹, Kyle Stamper¹, Cristina Garcia de la Maria², Arnold S. Bayer³, Nagendra N. Mishra³, José M. Miró², Truc T. Tran⁴, Cesar A. Arias³, Paul Sullam⁵ and Michael J. Rybak^{1,6*}

¹Anti-Infective Research Laboratory, Eugene Applebaum College of Pharmacy and Health Sciences, Wayne State University, Detroit, MI, USA; ²Infectious Diseases Service, Hosp. Clinic-IDIBAPS, Univ. Barcelona, Barcelona, Spain; ³LA Biomedical Research Institute, Torrance, CA and Geffen School of Medicine at University of California, Los Angeles, Los Angeles, CA, USA; ⁴The University of Texas Medical School, Houston, TX, USA; ⁵University of California, San Francisco and VA Medical Center, San Francisco, CA, USA; ⁶School of Medicine, Wayne State University, Detroit, MI, USA

*Corresponding author. Tel: +1-313-577-4376; E-mail: m.rybak@wayne.edu

†Present address: Department of Pharmacy, St John Hospital and Medical Center, Detroit, MI, USA.

‡Present address: School of Pharmacy, High Point University, High Point, NC, USA.

Received 10 February 2017; returned 11 March 2017; revised 5 April 2017; accepted 6 April 2017

Objectives: Among viridans group streptococcal infective endocarditis (IE), the *Streptococcus mitis* group is the most common aetiological organism. Treatment of IE caused by the *S. mitis* group is challenging due to the high frequency of β -lactam resistance, drug allergy and intolerability of mainstay antimicrobial agents such as vancomycin or gentamicin. Daptomycin has been suggested as an alternative therapeutic option in these scenarios based on its excellent susceptibility profile against *S. mitis* group strains. However, the propensity of many *S. mitis* group strains to rapidly evolve stable, high-level daptomycin resistance potentially limits this approach.

Methods: We evaluated the activity of 6 mg/kg/day daptomycin alone or in combination with gentamicin, ceftriaxone or ceftaroline against two daptomycin-susceptible *S. mitis* group strains over 96 h in a pharmacokinetic/pharmacodynamic model of simulated endocardial vegetations.

Results: Daptomycin alone was not bactericidal and high-level daptomycin resistance evolved at 96 h in both organisms. Combinations of daptomycin + ceftriaxone and daptomycin + ceftaroline demonstrated enhanced killing activity compared with each antibiotic alone and prevented emergence of daptomycin resistance at 96 h. Use of gentamicin as an adjunctive agent neither improved the efficacy of daptomycin nor prevented the development of daptomycin resistance.

Conclusions: Addition of ceftriaxone or ceftaroline to daptomycin improves the bactericidal activity against *S. mitis* group strains and prevents daptomycin resistance emergence. Further investigation with combinations of daptomycin and β -lactams in a large number of strains is warranted to fully elucidate the clinical implications of such combinations for treatment of *S. mitis* group IE.

Introduction

The *Streptococcus mitis* group belongs to the viridans group streptococci (VGS) and comprises oral commensal microorganisms. The *S. mitis* group is the most common cause of infective endocarditis (IE) amongst VGS, as well as a leading cause of severe sepsis and

antibiotics.^{2–4} Penicillin resistance has been reported to be as high as 56% of 352 VGS bloodstream isolates from US medical institutions.^{3–6} Although most *S. mitis* group strains are susceptible *in vitro* to vancomycin, this organism frequently exhibits tolerance to the killing caused by this agent.^{7,8} In addition, patient character

Evaluation of daptomycin combinations with cephalosporins or gentamicin against *Streptococcus mitis* group strains in an *in vitro* model of simulated endocardial vegetations (SEVs)

- Endokardiyal vejetasyonlarda
- Daptomisine duyarlı *S.mitis*
- Daptomisin 6 mg/kg tek başına
- Gentamisin, seftriakson, seftarolin ile kombinasyonları

- **Tek daptomisinle 96 saatte HLDR**
- **Seftriakson veya seftarolin kombinasyonu HLDR engelledi**
- **Gentamisin kombinasyonu HLDR engellemedi**

Hastayı ilk değerlendirmemiz (2.4.2018)

-özet-

- Aort odağında 3/6 sistolik üfürüm (+)
- 7 Mart, 9 Mart, 20 Mart, 26 Mart 2018 tarihli kan kültürlerinde *S.mitis*
- 3 hafta daptomisin 1x500 mg iv, son 3 gündür vankomisin 2x500 mg iv

WBC: 10.790 (dağılım normal)

Hb: 12 g/dl

Htc: %35

Plt: 418.000

CRP: 1.2 mg/dl

Sedim: 70 mm/saat

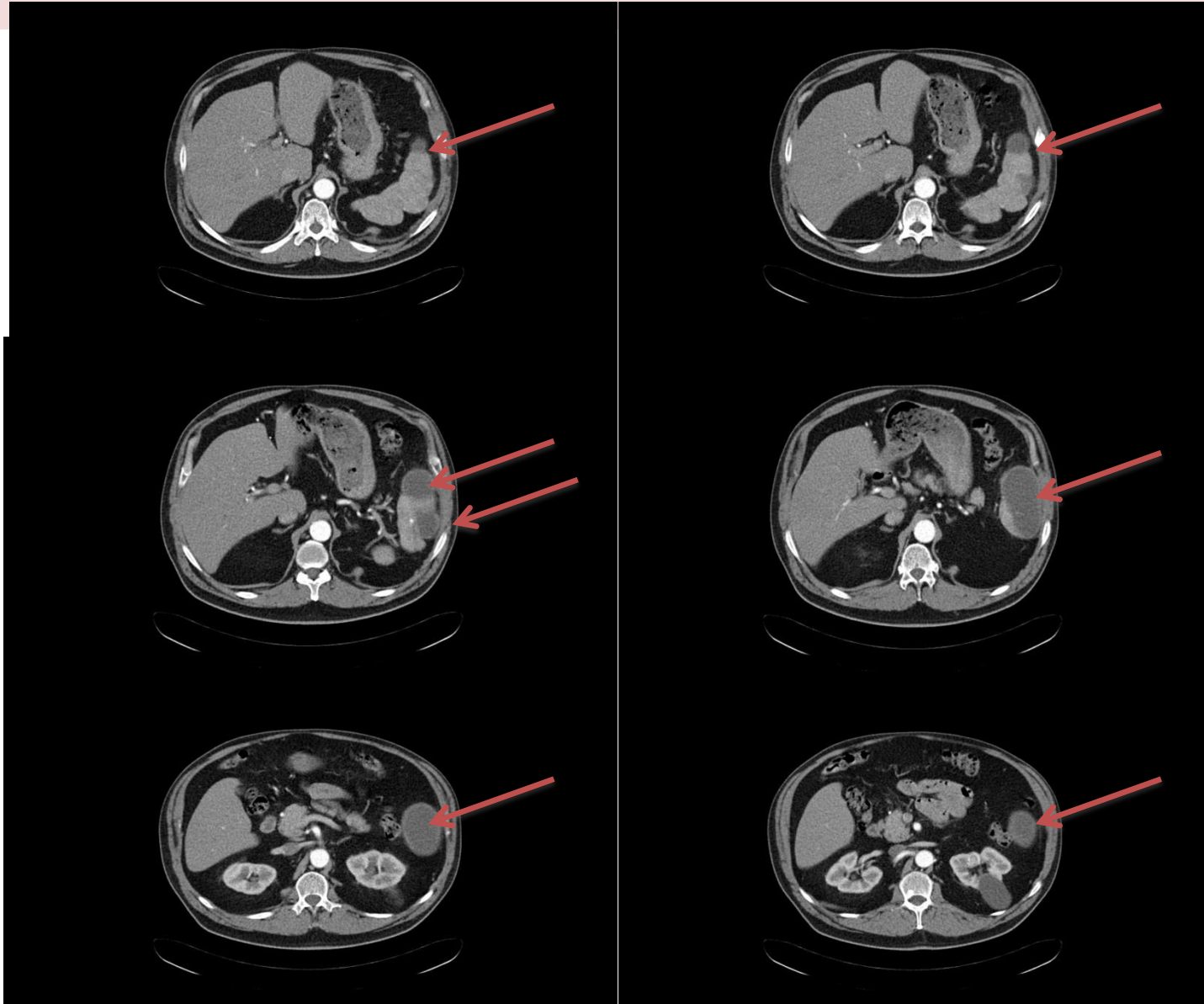
Glukoz: 115 mg/dl

TİT: Normal

TEE

- Bikuspid aort
- Sol sinüs valsalva ile uyumlu bölgede 17*12 mm çapında, içinde akımın izlendiği, duvarı hiperekojen alan izlendi **(drene olmuş abse poşu ?)**
- Kapak üzerinde vejetasyonla uyumlu kitle imajı yok.
- İleri eksantrik AY mevcut.

Batin BT



Hastayı ilk deęerlendirdikten sonra önerilerimiz:

- Kontrol kan kültürlerinin alınması
- Dalaktaki lezyon için, radyolojiye girişimsel abse drenajı açısından görüş sorulması. Uygun değilse splenektomi planlanması
- Splenektomi öncesi hastaya pnömokok, Hib ve meningokok aşılarının yapılması
- Dalak abse materyalinin kültürü

Hastayı ilk deęerlendirdikten sonra önerilerimiz:

- Tedavinin penisilin G 4x6 milyon ünite + gentamisin 1x3 mg/kg olarak düzenlenmesi ve gentamisinin 2. hafta sonunda stoplanması
- Erken kapak cerrahisi planlanması ve kapağın kültürü

Dalakta infarkt ve abse

- Splenik infarktlar sık ve asemptomatik
- Tanıda hiperakut dönemde kontrastlı BT, USG den daha sensitif. Bu dönemden sonra ikisinin sensitivitesi benzer
- Persistan veya rekürren ateş, abdominal ağrı veya bakteriyemi komplikasyon düşündürür (abse, rüptür)
- Tanıda USG, BT, MRI, PET

Dalak absesi

- Dalak absesi oldukça nadirdir*
- Genel otopsi serilerinde %0.2-%0.7 oranında*
- İE'li hastaların otopsilerinde 1/3 oranında*

Dalak absesi

- Splenik rüptür ve büyük abseler için splenektomi
- Splenektomi kapak cerrahisinden önce planlanmalı (kapak cerrahisi acil değilse)
- Yüksek cerrahi riski olan hastalarda perkütanöz drenaj

9.4.2018 de splenektomi

Dalak abse örneği kültürü:

Direkt Mikroskopi: BOL PNL GÖRÜLDÜ

Kültür Sonucu: *Streptococcus mitis* üredi .

Antibiyotik Duyarlılığı:

Ampisilin	Duyarlı	Mik Değeri: ≤ 0.25
Eritromisin	Orta duyarlı	Mik Değeri: ≥ 8.0
Klindamisin	Dirençli	Mik Değeri: ≥ 1.0
Penicilin	Duyarlı	Mik Değeri: 0.25
Sefotaksim	Dirençli	Mik Değeri: 2.0
Seftriakson	Duyarlı	Mik Değeri: 0.25
Teikoplanin	Duyarlı	Mik Değeri: ≤ 0.12
Tigesiklin	Orta duyarlı	Mik Değeri: ≤ 0.06
Vankomisin	Duyarlı	Mik Değeri: 0.5

Hastanemizde ilk yattığı günden 28. güne kadar (2.4.2018-30.4.2018)

- hastanın genel durumu iyi ve stabil
- ateş yüksekliği yok
- yatışı sırasında alınan kan kültürlerinde üreme olmadı
- erken cerrahi ?

30.4.2018 (yatışın 28.günü);

Akut AC ödemi ve acil operasyon (AVR)

Aort kapak sol leaflette rüptür

18.5.2018 (yatışının 46.günü)

- Kontrol kan kültürlerinde üreme yok.
- Kapak kültüründe üreme yok.
- Kontrol TTE;

Asendan aorta ve sinus valsalsvada genişleme, fonksiyone yapay aort kapak, orta perikardiyal efüzyon

- Tedavisi 6 haftaya (4 hafta gentamisin + 6 hafta penisilin G) tamamlandı
- 1 hafta sonra KVC plk kontrolü önerilerek eksterne edildi

- Taburcu edildikten 5 gün sonra hasta arandı
- Taburcu edildikten 1 gün sonra başlayan yüksek ateş (39-40 C)
- Oral siprofloksasin, sefuroksim aksetil
- Enfeksiyon hast. servisine yatış
- 2. günde kardiyak arrest

İnfektif endokardit

- Nadir
- Ayırıcı tanı güç
- Komplikasyonlar sık
- Morbidite ve mortalite yüksek
- Rehberlere uyumsuzluk mortaliteyi arttırıyor
- Rehberlere uyum akıllıca bir yaklaşım 😊