

Gram-Negatif Çomakların Neden Olduđu İnfektif Endokardit

Uzm. Dr. M. Emirhan IŞIK
Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

OLGU

- 59 y. K
- SLE, DM ve MY
- Prednol 4 mg po
- Karın ağrısı şikayeti nedeniyle dış merkez
- Yatış sırasında SVO atağı
- Ateş 38.1 °C
- SVO nedeni araştırılmakta

OLGU

- EKO yapılıyor ve
 - Mitral kapakta vejetasyon;
 - İnfektif endokardit tanısıyla yatışının 15. günü tarafımıza yönlendirildi.
- Dış merkezde kan kültürleri alınıyor.

OLGU

- 2 ay önce hastanede plevral efüzyon nedeniyle yatış (17 gün)
- Ampisilin-sulbaktam kullanımı
- Taburculuk sonrası ara ara ateşlendiğini belirtiyor. (ateş ölçülmemiş)

OLGU

- Hasta cerrahi yoğun bakıma alınıyor
- Solunum sıkıntısı mevcut
- Akciğer ödemi nedeniyle entübe
- EKO'da mitral kapak üzerinde vejetatif kitle
- İnfektif endokardit tanısı ile hastaya
 - İmipenem silastatin,
 - Daptomisin,
 - Gentamisin başlandı.

İnfektif endokarditte ampirik antimikrobik tedavi nasıl yapılmalı?

İnfektif Endokarditte Ampirik Tedavi?

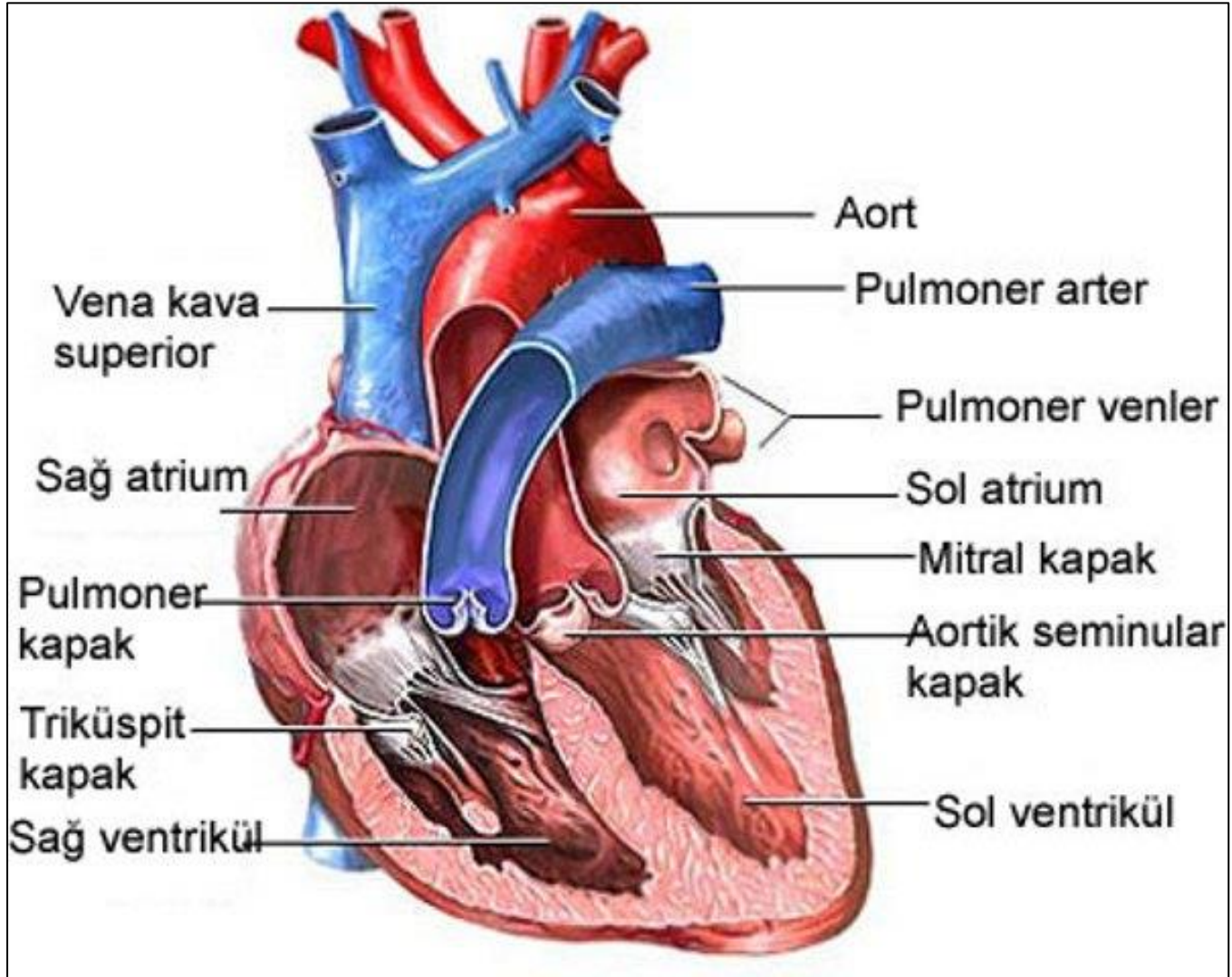
- Doğal kapak ve geç yapay kapak İE: Stafilokoklar, streptokoklar ve enterokoklar kapsanmalı: Ampisilin-sulbaktam
- Erken yapay kapak ve nozokomiyal ve nozokomiyal olmayan sağlık bakımıyla ilişkili İE: MRSA/MRKNS, enterokoklar ve HACEK dışı Gram-negatif çomaklar kapsanmalı : Vankomisin-gentamisin-sefepim

Baddour LM. Circulation. 2015;132:1435-1486

Habib G. Eur Heart J. 2015 Nov 21;36(44):3075-3128

Gould F. J Antimicrob Chemother. 2012; 67(2): 269-89

Habib G. Eur Heart J. 2009; 30(19): 2369-413





OLGU

- WBC: 10.300/ mm³
- CRP: 10 kat artış
- PCT: 17.1 ng/ml
- Glaskow koma skoru: 14
- APACHE II skoru: 10
- Ateş: 37.7 °C

PHILIPS

TIS0.1 MI 0.5

CX7-2t/Adult

FR 50Hz
14cm

M4

2D
63%
C 50
P Off
Gen



PAT T: 37.0C
TEE T: 40.3C

JPEG

106 bpm

PHILIPS

TIS0.2 MI 0.5

CX7-2t/Adult

FR 11Hz
10cm

3D Beats 1

M4

3D
3D 59%
3D 40dB



JPEG

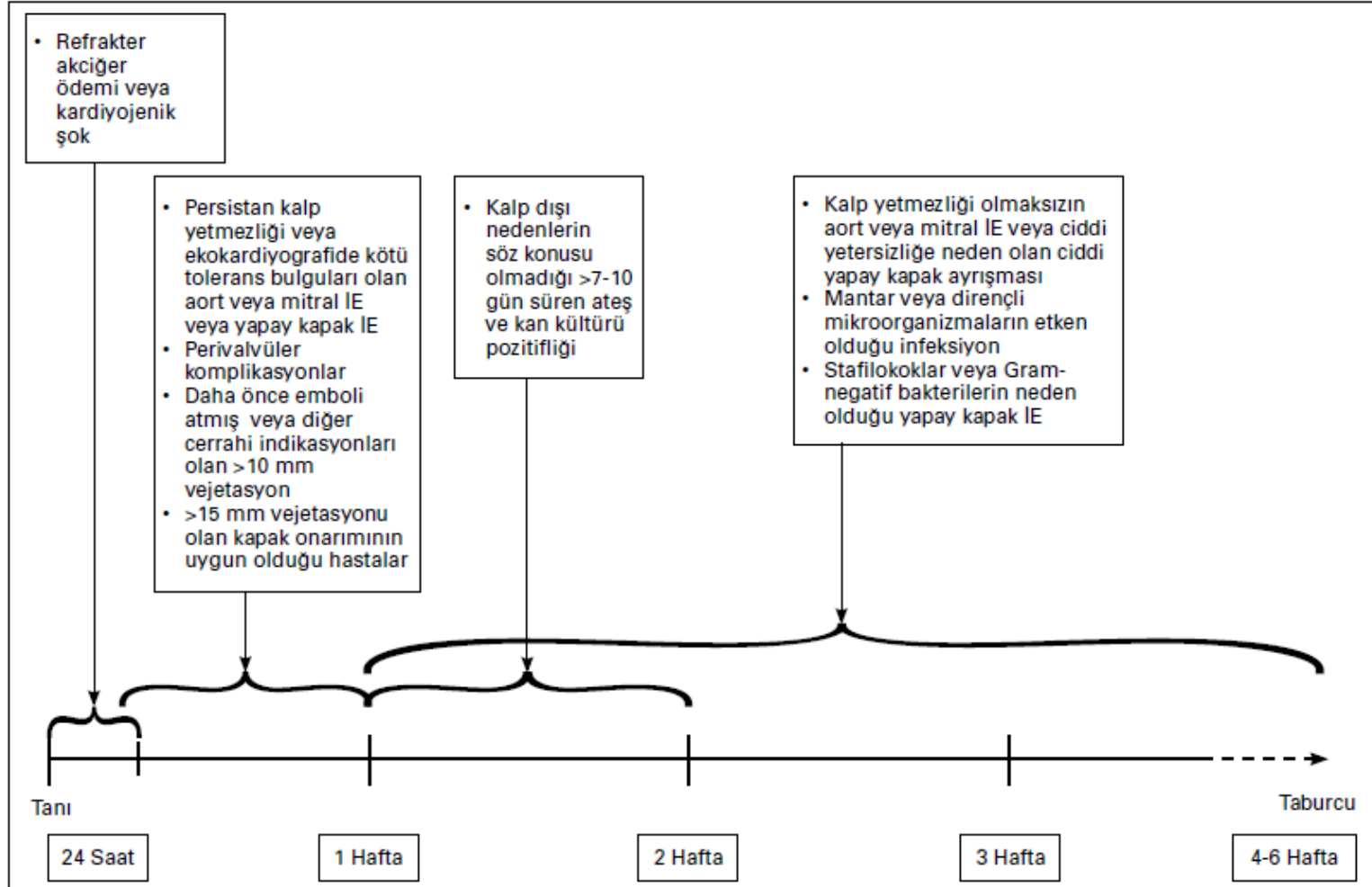
106 bpm

PAT T: 37.0C
TEE T: 40.8C

OLGU

- Hasta ileri MY ve endokardit nedeniyle nedeniyle yatışının 1. günü opere ediliyor.

İnfektif Endokarditte Cerrahinin Zamanlaması



Klimik Derg 2015; 28(2): 46-65.

OLGU

- Hastanın operasyon sonrası ateşi devam etti
- Dış merkezde ve hastanemizde alınan kan kültürlerinde *K. pneumoniae* üredi
- Kapak kültüründe üreme olmadı

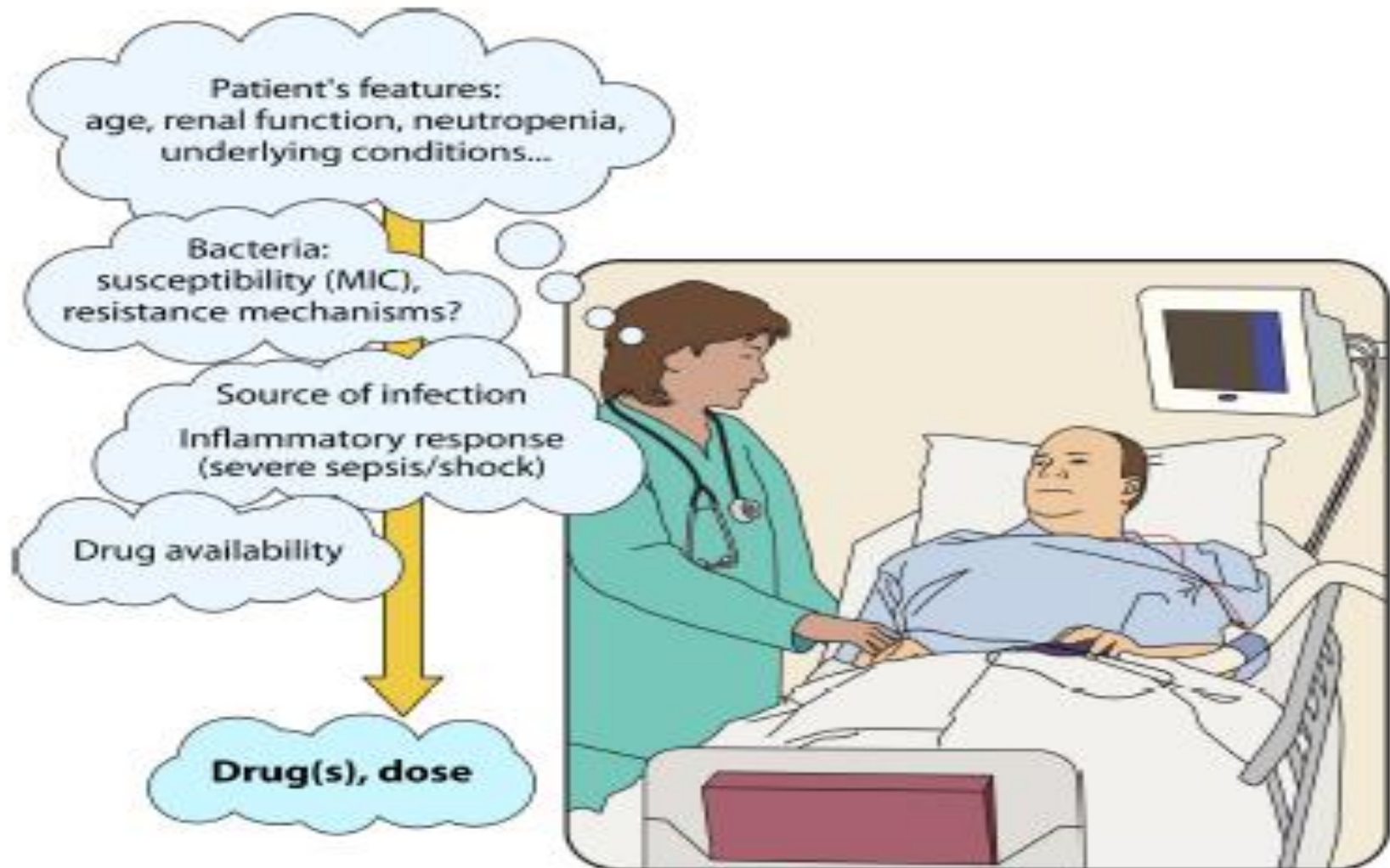
Kültür Sonucu			Sonuc Var	Antibiyotik Adı	Mik.Sıç	Sonuç
Organizma Adı	Koloni	Hst.Enf.				
► Klebsiella pneumoniae ssp. pneumoniae				► Amikasin		Hassas
				Ampisilin/Sulbaktam		Direnç
				Gentamisin		Direnç
				İmipenem		Direnç
				Kolistin		Direnç
				Levofloksasin		Direnç
				Meropenem		Direnç
				Netilmisin		Az Hassas
				Piperasilin		Direnç
				Sefepim		Direnç
				Sefoperazon Sulbaktam		Direnç
				Seftazidim		Direnç
				Siprofloksasin		Direnç
				Tigesiklin		Az Hassas
				Trimetoprim Sülfametoksazol		Direnç

OLGU

- Kolistine dirençli olan hastaya Meronem 3x1 gr ve Kolistin 2x150 mg başlandı.
- Ateşinin subfebril devam etmesi üzerine komplikasyonlar açısından değerlendirildi.
- Kan kültürü negatifleşmesi 8. gününde gerçekleşti.

Bu hastada antibiyotik tedavisi nasıl yönlendirilmelidir?

Karbapeneme dirençli *Enterobacteriaceae* enfeksiyonlarının Tedavisi



Karbapeneme dirençli *Enterobacteriaceae* İnfeksiyonlarının Tedavisi

- Suşun duyarlılığı: Karbapenem ve kolistin başta olmak üzere MIC değerleri bilinmeli
 - Türkiye’de sağlık bakımıyla ilişkili bakteriyemi etkeni olan *K. pneumoniae* suşlarında karbapenem direnci oranı %40, kolistin direnci oranı 2013’te %6, 2015’te %16

Karbapeneme dirençli *Enterobacteriaceae* İnfeksiyonlarının Tedavisi

- Kolistin duyarlılık testleri: MIC $\leq$ 2 mg/l ise duyarlı
 - Broth mikrodilüsyon, katyon-eklenmiş Mueller-Hinton buyyon, polistren mikrodilüsyon plakları, sürfaktan vb eklenmeyecek yapılmalı, kolistin sülfat kullanılmalı
 - Dirençli kalite kontrol suşu kullanılmalı: E. coli NCTC 13846 (mcr-1 pozitif suş) (MIC'i 4 mg/l, 2-8 mg/l arasında bulunmalı)
 - Otomatize sistemler heterorezistansı kaçırabilir
 - Vitek 2 (Biomerieux) ile %18 çok büyük hata oranı bildiriliyor
 - Disk difüzyon ve E test: Agara difüzyonu zayıf, önerilmiyor
 - E testle %20 yalancı duyarlı sonuçlar

Sherry N. *Exp Rev Anti-infect Therapy* 2018, DOI: 10.1080/14787210.2018.1453807

Karbapeneme dirençli *Enterobacteriaceae* İnfeksiyonlarının Tedavisi

- Karbapenemaz tipi
 - Türkiye’de kolistine dirençli suşların %81’inde OXA-48, %19’unda NDM, %6’sında OXA-48+NDM-1
- Karbapenemaz türlerine göre tedavi konusunda bilgi
 - KPC>NDM>OXA-48

Karbapeneme Dirençli *Enterobacteriaceae* İnfeksiyonlarının Tedavisi

- KPC üreten suşlarda
 - Seftazidim-avibaktam (duyarlıysa, deneyim az ama kolistinden iyi çıktı, tedavi sırasında direnç gelişebiliyor, karbapenem eklenmesi in-vitro sinerjik), MIC'i yükselmiş ama duyarlılık sınırındaysa +karbapenem
 - Meropenem-vaborbaktam
 - Kolistinli rejimler
- Metallo-beta laktamaz üretenlerde
 - Kolistine duyarlıysa: Kolistinli rejimler
 - +Meropenem (MIC≤8 mcg/ml ise)
 - +Tigesiklin (Batin ve akciğer kaynaklı infeksiyonlarda)
 - Kolistine dirençli ise : Sefatazidim-avibaktam+aztreonam: Ama MBL üretenlerde aynı zamanda ESBL de sıklıkla var, bu da AZT direnci sağlar
- OXA-48 üretenlerde: KPC seçenekleriyle aynı ama sefalosporinlere daha duyarlı olabilir (seftazidim, sefepim), bunlarla klinik tecrübe yok, MEM-VAB etkisiz

*Tüm Beta-laktamlar uzun infüzyonla verilmeli

Karbapeneme/Kolistine Dirençli *Enterobacteriaceae* İnfeksiyonlarının Tedavisi

Risk seviyesi, tedavi tipi, suşun duyarlılığı	İlaçlar
Yüksek riskli hasta*, Kombinasyon tedavisi, bir Beta-laktama duyarlı*	Omurga: Seftazidim-avibaktam (tercih) veya meropenem-vaborbaktam; alternatif, meropenem (MIC ≤ 8 mg/li) veya seftazidim veya aztreonam. Eklenecek ilaç: Omurga Seftazidim-avibaktam veya meropenem-vaborbaktam ise ekleme önerilmiyor; diğer Beta-laktamlarda kolistin, tigesiklin, aminoglikozid veya fosfomisinden biri. Eğer Beta-laktam orta duyarlıysa bu ilaçların 2'si eklenmeli

*Yüksek riskli hasta: Septik şokta olan veya bakteriyemiklerde INCREMENT skoru ≥ 8 olan hasta (ağır sepsise 5 puan, Pitt skoru ≥ 6 ise 4 puan; Charlson indeksi ≥ 2 ise 3 puan ve kaynak idrar veya biliyer sistem dışındaysa 3 puan

Karbapeneme/Kolistine Dirençli *Enterobacteriaceae* İnfeksiyonlarının Tedavisi

Risk seviyesi, tedavi tipi, suşun duyarlılığı	İlaçlar
Yüksek riskli hasta*, Tüm Beta-laktamlara dirençli (meropenem MIC> 8 mg/l olanlar dahil), biri kolistin olmak üzere en az 2 ilaca duyarlı	Omurga: Kolistin Eklenecek ilaç: Tigesiklin, aminoglikozid (çok nefrotoksik) veya fosfomisin

Karbapeneme/Kolistine Dirençli *Enterobacteriaceae* İnfeksiyonlarının Tedavisi

Risk seviyesi, tedavi tipi, suşun duyarlılığı	İlaçlar
Yüksek riskli hasta, Tüm Beta-laktamlara ve kolistine dirençli, en az 2 ilaca duyarlı	Omurga: Tigesiklin veya aminoglikozid Eklenecek ilaç: Tigesiklin veya aminoglikozid, fosfomisin

Karbapeneme/Kolistine Dirençli *Enterobacteriaceae* İnfeksiyonlarının Tedavisi

Risk seviyesi, tedavi tipi, suşun duyarlılığı	İlaçlar
Yüksek riskli hasta, Tüm ilaçlara dirençli (PDR) veya tek antibiyotiğe duyarlı	Meropenem+ ertapenem veya Seftazidim-avibaktam+aztreonam; Etkili tüm ilaçları ekle ; Varsa araştırılmakta olan yeni ilaçları düşün; İn-vitro sinerji testlerini yap
Düşük riskli hasta, Monoterapi, duyarlılık durumuna ve infeksiyon bölgesine göre	Tüm odaklar: CAZ-AVİ, MER-VAB, MER, CAZ ÜŞİ: Aminoglikozid, kolistin, fosfomisin İAİ, CYDİ: Tigesiklin, Kolistin Karbapenemden kaçınılması iyi olabilir??

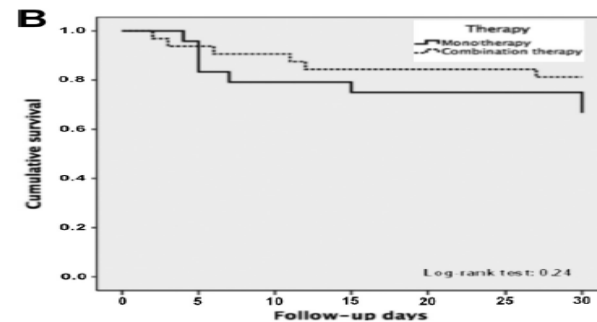
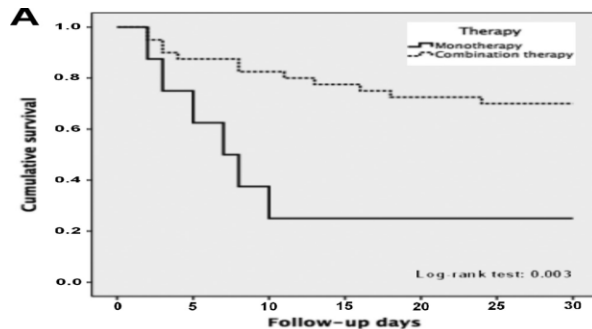
Mortality Associated with Bacteremia Due to Colistin-Resistant *Klebsiella pneumoniae* with High-Level Meropenem Resistance: Importance of Combination Therapy without Colistin and Carbapenems

Kolistin ve karbapenem içermeyen monoterapi veya kombine tedavi uygulanan hastalarda mortalite oranlarının karşılaştırılması

TABLE 3 Outcome of patients with bacteremia due to colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* with high-level meropenem resistance according to treatment regimen

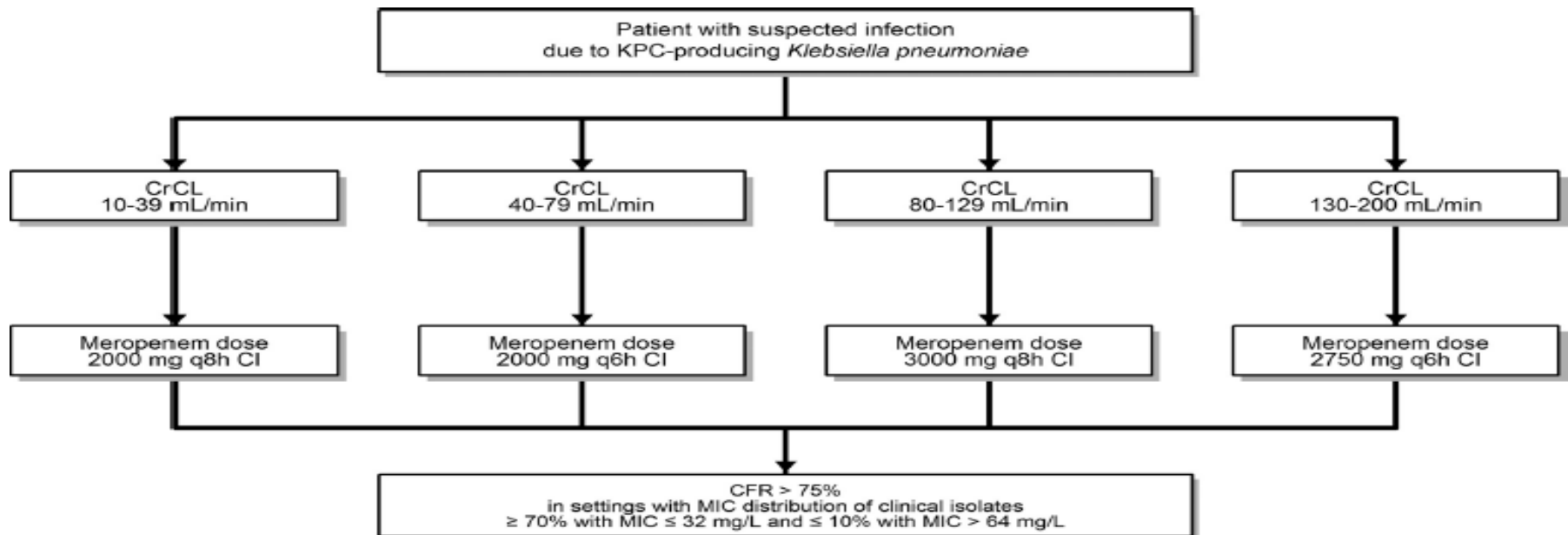
Treatment regimen	No. dead/treated	Mortality (%)
Monotherapy		
Tigecycline	8/15	53.3
Gentamicin	4/9	44.4
Fosfomycin	2/8	25
Total for monotherapy	14/32	43.8
Combination therapy		
Tigecycline + gentamicin	3/13	23.1
Tigecycline + fosfomycin	6/16	37.5
Gentamicin + fosfomycin	3/11	27.3
Tigecycline + fosfomycin + gentamicin	6/32	18.8
Total for combination therapy	18/72	25

Septik şoku olan (A) ve olmayan (B) hastalarda monoterapi ve kombinasyon tedavisiyle sağ kalım eğrileri



Population Pharmacokinetics of High-Dose Continuous-Infusion Meropenem and Considerations for Use in the Treatment of Infections Due to KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae*

- Meropenem MIC ≤ 32 mg/l ve CrCl < 130 ml/dk ise 6 g/gün dozu yeterli, ama klirens 130-200 ml/dk ise 8 gr gerekli
- Meropenem MIC'i 64 mg/l ise daha fazla kullanılmalı, kan seviyeleri yakından izlenmeli
 - İzin verilebilen en yüksek doz: Plazma seviyesinin > 100 mg/l altında olması



OLGU

- Yara yerinde akıntı gelişmesi üzerine alınan kültürde de kolistin dirençli *K. pneumoniae* üremesi oldu.
- Hasta kapak ve mediasten için iki kez revizyona alındı.
- Trakeostomize edildi.

Batın BT

Yapılan İşlem : BT, 3 boyutlu görüntüleme

TÜM ABDOMEN DİNAMİK BT TETKİKİ :

Değerlendirmeler MPR, MIP ve gerekirse VRT rekonstruksiyonlar üzerinden yapılmıştır.

Görüntü alanına giren kesitlerde sol akciğerde en kalın yerinde 42 mm ölçülen plevral mayi ve komşu akciğerde atelektazik görünümüler izlenmektedir.

Karaciğer normal boyutlarda, konturları düzenlidir. Parankim dansitesi normaldir. Belirgin sınır ve dansite farkı olan kitle lezyonu saptanmadı. Portal ve hepatik venler normal genişliktedir.

Safra kesesi normal boyutta olup lümen içi patoloji saptanmadı. İntrahepatik safra yollarında ve koledokta genişleme mevcut değildir.

Dalak konturları düzensiz izlenmekte olup dalak lojunda en büyüğü 33*40 mm boyutlarında ölçülen kalın cidarlı hipodens lezyonlar izlenmektedir.

Lezyonlar ön planda abse lehine değerlendirilmiş olup, klinik ile beraber değerlendirilmesi uygundur.

Dalak çevresinde tanımlanan lezyonların splenik fleksura ile arasındaki sınırlar optimal değerlendirilememiştir.(Adhezyon?)

Pankreas boyut, kontur ve parankim yapısı olağandır.

Böbrekler normal lokalizasyon ve boyutlarda, konturları düzenli ve fonksiyone olarak izlenmektedir. Pelvikaliseal yapılarda ektazi mevcut değildir; kitle lezyonu saptanmadı. Üreter akımları serbesttir.

Mesane dış konturları muntazam olup duvar düzensizliği gözlenmemiştir.

Rektum ve pararektal yumuşak doku yapıları normaldir.

İncelenen düzeylerde sindirim kanalına ait yer işgal eden lezyon saptanmadı.

Uterus konturları düzenli, boyutları normal sınırlardadır. Bilateral adneksiyal patoloji saptanmadı.

SMA sağ inferior dalında 23*28 mm boyutlarında cidarında hafif trombusun izlendiği anevrizmatik dilatasyon dikkati çekmiştir.

Paraaortik veya pelvik yerleşimli patolojik boyutta lenf nodu saptanmadı.

Paravertebral yumuşak dokular tabiidir.

Mezenterik yağlı doku dansitesi normal olup inceleme alanına giren barsak segmentlerinde patoloji izlenmedi.

OLGU

- Gastroenterolojik cerrahi tarafından değerlendirildi.
- Dalakta apse? olması üzerine opere edildi ve splenektomi uygulandı.

OLGU

- Hastanın tedavisi 55 gün devam edildi.
- Sonrasında kesildi.
- Hastanın tekrar ateşi olması üzerine kan kültürü alındı.
- Nazogastrik ile beslenmekte
- Geçirilmiş batın operasyonu (splenektomi)

OLGU

- Alınan kan kültüründe *Candida* spp. üremesi oldu.
- Tedavisi Anidulafungin 1x100 (yükleme 200 mg) başlandı.
- Genel durumu tedaviye rağmen giderek bozulan hasta yatışının 70. gününde ex oldu.

Gram-negatif Endokarditler

- Tüm endokardit olguları içinde Gram-negatif endokarditlerin oranı %1-2 arasında
- Ciddi mortalite ve morbiditeye yol açmakta
- %40 doğal kapak, %60 protez kapak
- İntrakardiyak apse en sık görülen komplikasyon
- *E. coli* ve *P. aeruginosa* en sık görülen mikroorganizmalar

Morpeth S. Ann Intern Med. 2007;147:829-835

Gram-negatif Endokarditler

- HACEK grubu
- *Enterobacteriaceae* ailesi
 - *E. coli*
 - *Klebsiella spp.*
 - *Serratia marcescens*
 - *Salmonella spp.*
- *Pseudomonas* türleri
- *Acinetobacter spp.*
- *Brucella spp.*
- *Achromobacter xylosoxidans*
- *S. maltophilia*

Gram-negatif endokarditler için risk faktörleri

- Sağlık bakımıyla ilişkili infeksiyonlar
- İntravenöz ilaç kullanımı
- Yapay kapak
- Son dönem karaciğer hastalığı
- Yaşlılığa bağlı kapak dejenerasyonu
 - Özellikle yaşlılarda *E.coli* ile idrar yolu infeksiyonu
- Kronik hastalıklara bağlı olarak steroid kullanımı
- İmmun sistemi etkileyen hastalıklar
- İntrakardiyak cihaz kullanımı



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Infectious Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijid

Letter to the Editor

Endocarditis due to Gram-negative bacteria

The most common etiologic agents of infective endocarditis are Gram-positive bacteria – staphylococci, viridans streptococci, and enterococci, which represent 50–70% of all bacterial isolates from blood cultures in patients with infective endocarditis. Culture-negative infective endocarditis represents 25–40% and Gram-negative bacteria 5–10%.^{1–4}

We assessed the proportion, etiology, risk factors, and mortality of infective endocarditis due to Gram-negative bacteria within our database of infective endocarditis in Slovakia. Endocarditis was defined according to the modified Duke criteria.

Out of 606 cases of infective endocarditis, 42 cases due to Gram-negative bacteria were found (6.9%). The organisms isolated in the 42 cases were: *Pseudomonas aeruginosa* (8), *Haemophilus influenzae* (6), *Acinetobacter baumannii* (6), *Klebsiella pneumoniae* (6), *Salmonella enteritidis* (5), *Pantoea agglomerans* (4), *Escherichia coli* (4), *Citrobacter freundii* (1), *Serratia marcescens* (1), and *Pseudomonas fluorescens* (1).

A comparison of the 564 cases of non-Gram-negative infective endocarditis with the 42 cases of Gram-negative endocarditis, in univariate analysis, is shown in Table 1. Diabetes mellitus type I (10.3% vs. 26.2%; $p = 0.002$), prior endoscopy (6.4% vs. 31%; $p = 0.001$), congenital heart disease (2.7% vs. 11.9%; $p = 0.001$), dental surgery (12.4% vs. 23.8%; $p = 0.04$), and right side (2% vs.

9.5%; $p = 0.002$), were significantly more frequent in those with Gram-negative endocarditis. In contrast, prosthetic valve insertion (15.8% vs. 2.4%; $p = 0.02$) was less frequently observed among infective endocarditis cases due to Gram-negative bacteria than among non-Gram-negative cases. The mortality rate was similar in both groups (15.4% vs. 9.5%; not significant). The proportion of infective endocarditis due to Gram-negative bacteria (6.9%) over the course of 23 years in Slovakia is similar to the proportion of Gram-negative infective endocarditis (5–10%) from other national studies in Europe.^{2–4}

Patients with diabetes mellitus type I, those having undergone endoscopy of the gastrointestinal or genitourinary tract, those with congenital heart disease, those having had dental surgery, and those with right-sided endocarditis are at higher risk of Gram-negative infective endocarditis. Therefore initial therapy with an anti-Gram-negative antibiotic until etiology/susceptibility is determined is advisable.

Conflict of interest

All authors declare no conflict of interest.

References

1. Tleyjeh IM, Steckelberg JM, Murad HS, Anavekar NS, Ghomrawi HM, Mirzoyev Z, et al. Temporal trends in infective endocarditis. *JAMA* 2005;293:3022–8.

- Gram-negatif endokardit oranı %6,9 olarak saptanmış.
- Sağ kalp endokarditi Gram-negatiflerde daha sık
- Mortalite benzer



<http://intl.elsevierhealth.com/journals/ijid>

CASE REPORT

Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* endocarditis in a young adult Successful treatment with gentamicin and colistin

Shmuel Benenson^{a,*}, Shiri Navon-Venezia^b, Yehuda Carmeli^c, Amos Adler^a,
Jacob Strahilevitz^a, Allon E. Moses^a, Colin Block^a

^a Department of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Hadassah Hebrew University Medical Center, Kiryat Hadassah, POB 12000, il-91120, Jerusalem, Israel

^b The Laboratory for Molecular Epidemiology and Antibiotic Research, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

^c Division of Epidemiology, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

- Cerrahi yapılmadan gentamisin ve kolistin kombinasyonu ile tedavi edilen CRKP endokarditi

- 2009 yılında CRKP endokarditi geçiren ilk hasta kolistin ve aminoglikozid kombinasyonu cerrahi olmadan başarıyla tedavi edilmiştir.
- Bu hastada sağlık bakımıyla ilişkili endokardit gelişmiş ve koroner arterlere emboli attığı düşünülmüştür.
- Dirençli Gram-negatif infeksiyonlarda sınırlı tedavi seçeneği nedeniyle tedavi zorlaşmaktadır.
- Kolistin ve aminoglikozidin kombine kullanımı renal hasarı arttırabilmektedir.

- Vakamızda cerrahi yapılmasına rağmen kimi vakalarda kapak durumuna ve tedaviye yanıtına göre cerrahi geciktirilebilir veya yapılmayabilir.

Teşekkür ederim.