

ENDOKARDİT TEDAVİSİNDE AKLIMIZA TAKILANLAR

Dr. Yeşim Uygun-Kızmaz

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğt. ve Araş. Hastanesi

SUNUM PLANI

- Tedavide genel ilkeler
- Sorunlu patojenler
- Doz ayarlaması ve ilaç düzeyi takibi nasıl yapalım?
- İnfeksiyonun yönetiminde kritik noktalar
- Cerrahinin zamanlaması
- Oral tedavi ya da ayaktan parenteral tedavi verebilir miyiz?
- Son söz....



2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis

The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC)

Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM)

Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

J Antimicrob Chemother 2012; **67**: 269–289
doi:10.1093/jac/dkr450 Advance Access publication 14 November 2011

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 upon Tyne, UK; ²National Aspergillosis Centre, University Hospital of South Manchester, Manchester, UK; ³Department of Microbiology, Queen Elizabeth Hospital, Birmingham, UK; ⁴Department of Microbiology, Papworth Hospital, Cambridge, UK; ⁵Department of Cardiology, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK; ⁶Department of Microbiology, Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, Leeds, UK; ⁷Department of Cardiology, Heart of England NHS Foundation Trust, Birmingham, UK

AHA SCIENTIFIC STATEMENT

Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications

A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association

Larry M. Baddour, MD, FAHA, Walter R. Wilson, MD, Arnold S. Bayer, MD, Vance G. Fowler Jr, MD, MHS, Imad M. Tleyjeh, MD, MSc, Michael J. Rybak, PharmD, MPH, Bruno Barsic, MD, PhD, Peter B. Lockhart, DDS, Michael H. Gewitz, MD, FAHA, Matthew E. Levison, MD, Ann F. Bolger, MD, FAHA, James M. Steckelberg, MD, Robert S. Baltimore,



Circulation Journal
Circ J 2019; **83**: 1767–1809
doi:10.1253/circj.CJ-19-0549

JCS GUIDELINES

JCS 2017 Guideline on Prevention and Treatment of Infective Endocarditis

Satoshi Nakatani; Takahiro Ohara; Kyomi Ashihara; Chisato Izumi; Shiro Iwanaga; Kiyoyuki Eishi; Yutaka Okita; Masao Daimon; Toshimi Kimura; Kazunori Toyoda; Hiroyuki Nakase; Kazuhiko Nakano; Masahiro Higashi; Kotaro Mitsutake; Tomoaki Murakami; Satoshi Yasukochi; Shuhei Okazaki; Haruo Sakamoto; Hiroshi Tanaka; Ichiro Nakagawa; Ryota Nomura; Katsuhito Fujiu; Takashi Miura; Toshio Morizane; on behalf of the Japanese Circulation Society Joint Working Group

Infektif Endokarditin Tanısı, Tedavisi ve Önlenmesi: Ulusal Uzlaşı Raporu

Diagnosis, Treatment and Prevention of Infective Endocarditis: Turkish Consensus Report

Serap Şimşek-Yavuz¹, Ahmet Rüçhan Akar², Sinan Aydoğdu³, Deneş Berzeg-Deniz¹, Hakan Demir⁴, Tuncay Hazırolan⁵, Mehmet Ali Özatik², Necla Özer³, Murat Sargın², Emine Nursen Topcuoğlu⁶, Nesrin Turhan⁷, Mehmet Birhan Yılmaz³, Özlem Azap¹, Seniha Başaran¹, Yasemin Çağ¹, Atahan Çağatay¹, Güle Çınar¹, Sibel Doğan-Kaya¹, Lokman Hızmalı¹, Mehmet Emirhan Işık¹, Nurgül Kılıçaslan¹, Şirin Menekşe¹, Meliha Meriç-Koç¹, Serpil Öztürk¹, Ayfer Şensoy¹, Yasemin Tezer-Tekçe¹, Elif Tükenmez-Tigen¹, Yeşim Uygun-Kızmaz¹, Mutlu Şeyda Veliolu-Öcalmaz¹, Ayşegül Yeşilkaya¹, Emel Yılmaz¹, Neziha Yılmaz¹, Fatma Yılmaz-Karadağ¹

TEDAVİYE BAŞLARKEN

- Toplum kökenli/ sağlık bakımı ilişkili
- Semptomların süresi
- Doğal/protez kapak
- Antibiyotik kullanım öyküsü
- Lokal epidemiyolojik veriler

- **Bakterisidal ajanlarla**
- **Parenteral yoldan**
- **Uzun süreli**

Şimşek-Yavuz S, et al. Klimik Derg. 2019; 32(Suppl. 1): 2-116.
Habib G, et al. European Heart Journal 2015; 36, 44 (21): 3075–3128

ANTİBİYOTİK SEÇİMİ

- Etkili antimikrobiyal tedavi sağ kalımda oldukça önemli
- Zamanında ve doğru başlanan antibiyotik
 - Sepsis
 - Çoklu organ yetmezliği
 - Embolizm
 - Mortalite ve morbidite (%1-3'ünde ani ölüm)



Thuny F, *et al.* Lancet. 2012; 379(9819): 965-75
Fernandez-Hidalgo N, *et al.* Clin Microbiol Infect. 2011; 17(5): 769-75

KOMBİNASYON TEDAVİSİ

- Aminoglikozidler
 - β -laktamlar ve glikopeptidler birlikte in vitro bakterisidal etkinlik
 - Güncel kılavuzlarda streptokokal İE tedavi süresi kısaltıldı
 - Enterokoklar gibi sorunlu bakterilerde ise eradikasyonun sağlanmasına katkıda bulunmaktadır
- Maksimum sinerji için antibiyotikler aynı anda/ yakın aralarla verilmeli
- Kombinasyon tedavisinin etkinliğinde en güçlü veriler enterokokal İE için mevcuttur
- Rifampisin biyofilm tabakasındaki dormant basillere etkili (3-5 gününde eklenmeli, varfarinle etkileşim!!!)

- Empirik tedavi
- Protez kapak
- Enterokoklar
- MİK yüksekliği
- Mantar infeksiyonları

Baddour LM et al. Circulation 2009; 43: 318-23
Habib G, et al. European Heart Journal 2015; 36, 44 (21): 3075–3128

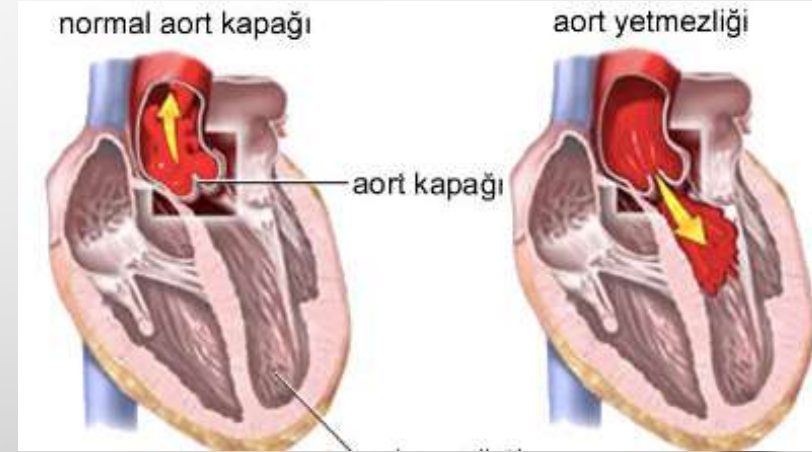
KOMBİNASYON TEDAVİSİ

- Meta-analizler stafilokok ve viridans streptokoklara bağlı doğal kapak İE'de kombinasyonun etkinliğini desteklememekte
- Mortalite, tedavi başarısı ve cerrahisiz tedavi başarısında β -laktam monoterapisiyle aminoglikozidli kombinasyon tedavisi arasında fark bulunmamış,
- Nefrotoksisitenin kombinasyonda daha yüksek olduğu görülmüş.

OLGU-1

- 68 y erkek
- Son 1 haftadır ateş, üşüme
- 2 gündür artan nefes darlığı ve genel durum bozukluğu
- Bilinen ek hastalık yok
- TTE: Romatizmal aort kapak ve grade 2 yetmezlik
- TÖE: Aort kapak çevresinde eksantrik jet akım

Tedaviyi nasıl planlanlayalım?



TOPLUMDAN EDİNİLMİŞ İE
Streptokoklar, MSSA, enterokoklar
+ HACEK

Doğal ya da geç yapay kapak

SUBAKUT İE

- **AMPİSİLİN-SULBAKTAM** 12 gr, 4 dozda İV
- Doğal kapak 4 hafta
- Yapay kapak 6 hafta
- +
- **GENTAMİSİN** 3 mg/kg İV tek doz
- Doğal ve yapay kapaklarda 2 hafta
(bazal kreatininin yüksekse verme)

AKUT İE

- **VANKOMİSİN** 30-60 mg/kg, 2-3 dozda İV
- +
- **AMPİSİLİN-SULBAKTAM** 12 gr, 4 dozda İV
- ya da
- **Seftriakson** 2 gr tek dozda, İV

Özellikle metastatik odak vb. bulunan komplike olgularda doğal kapak İE'si için 6 hafta, yapay kapak İE'si için ise ≥ 6 hafta olarak düşünölmelidir.

Tablo 1. Türkiye’de 1974-2017 Yılları Arasında İzlenmiş İnfektif Endokardit Olgularını İçeren Çalışmaların Özellikleri

Araştırmacılar	Dönem	Şehir	Olgu Sayısı	Yaş*	Erkek (%)	ARA (%)	Yapay Kapak (%)	IVDU (%)	CIED (%)	Diyaliz (%)	Stafilokok (%)	Staphylococcus aureus (%)	MRSA (%)	Streptokok (%)	Enterokok (%)	Brucella spp. (%)	Kan Kültürü Negatif (%)	Ameliyat (%)	Nozokomiyal (%)	Kesin İE† (%)	Mortalite (%)	
Işık <i>et al.</i> (126)	1997-2001	İstanbul	14	41	70	61	23				24			24			54	100		70		
Küçükateş <i>et al.</i> (46)	2005-2010	İstanbul	22	47	55	55	41	0			36			27	9	9	50	100			18	
Kaya <i>et al.</i> (47)	2005-2012	Şanlıurfa	24	41	50		13		4	8.3	21			17	4	33	21	37			8	
İnanç <i>et al.</i> (49)	2006-2007	Kayseri	27	47	63	67	41				33	11		4	11	4	45	19			15	
Çaylan <i>et al.</i> (48)	1997-2001	Trabzon	32	47	73		22				37	22		19	9		78	25			41	
Zencir <i>et al.</i> (33)	2000-2015	Aydın	59	59	43		32					39						27			100	27
Tuğcu <i>et al.</i> (34)	2000-2007	İstanbul	68	51	59	40	56		3	12	41	28	4	25	1.5	0	21	59	28	84	25	
Sucu <i>et al.</i> (35)	1997-2007	Gaziantep	72	45	57	36	29			3	27	10		23	4	4	36	28			100	15
Heper ve Yorukoglu (36)	1995-1999	Ankara	74	25	66	66	14				44	21		29	15	7	11					18
Cancan-Gursul <i>et al.</i> (32)	2006-2013	İzmir	80	51	70		12	0	22.5	7.5	49	27	2.5	20	17	12	51	56				15
Ağca <i>et al.</i> (37)	2009-2014	Bursa	85	52	56	22	40			13	27	8	2	11	5	6	32	27			100	36
Taşbakan <i>et al.</i> (38)	2007-2017	İzmir	100	52	65		13	3	42.5			18		32	11		26					14
Erbay <i>et al.</i> (39)	2002-2008	Ankara	107	45	71		44										34					27
Akil <i>et al.</i> (40)	2005-2012	Çok Merkezli	112	45	50	18	17	8		5.4	50	35		29	16		16	13			90	29
Şimşek-Yavuz <i>et al.</i> (50)	2015-2016	Çok Merkezli	112	55	70	12	33	4	8	13	31	15	3.5	22	8	1	29.5	56	35	77		28
Adademir <i>et al.</i> (41)	1997-2004	İstanbul	119	39	69	39	20		2		24	22	11	9	3	3	57	76			100	
Çay <i>et al.</i> (42)	2008-2011	Ankara	121	55	53	14	42		10	18	33	16		21	7	6	29	38			100	24
Turak <i>et al.</i> (43)	1997-2012	Ankara	157	59	55	15	42		9		30	13		22	7	6	29	39			100	26
Leblebicioğlu <i>et al.</i> (30)	2002-2012	Çok Merkezli	158	47	51	39	0				28		6	11	11	6	34	51				31
Özveren <i>et al.</i> (44)	1985-2011	İstanbul	174	39	79		15				15		2	29		6	47	100				16
Kocabaş <i>et al.</i> (45)	2009-2012	İzmir	194	48	66	22	12		3.1	6	30			16	6		43	52			100	20
Cetinkaya <i>et al.</i> (29)	1974-1999	Ankara	228	36	55	64	20	0	0.4		27	24		14	6	5.7	50	37	12	53		23
Elbey <i>et al.</i> (31)	2005-2012	Çok Merkezli	248	47	55	28	30		6		29	21	6	11	11	5	37.5	54			100	33
Şimşek-Yavuz <i>et al.</i> (4)	2004-2015	İstanbul	325	47	58	34	44	1	5.6	3	36	20	2	19	7	5	22	52	23	86		27
Toplam	1974-2017	Türkiye	2712	47	61	37	27	2	7	9	31	21	5	19	9	7	37	50	25	90	24	

*Ortalama. †Modifiye Duke ölçütleriyle. ARA: akut romatizmal ateş, IVDU: damar içi ilaç kullanıcısı, CIED: kardiyak implante edilebilen elektronik cihaz, MRSA: metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, İE: infektif endokardit.

DOĞAL KAPAK İE MRSA KAPSANMALI MI?

- Hastane yatışı
- Bakımevinde kalma
- İnvasküler kateter (hemodiyaliz)
- Protetik materyal
- İnvazif girişimler
- İmmünsüpresif tedaviler
- Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı

SAĞLIK BAKIMI İLİŞKİLİ İE

Metisilin dirençli stafilokoklar, Gram negatif basiller

Doğal ya da geç yapay kapak

SAĞLIK BAKIMI İLİŞKİLİ İE

- **VANKOMİSİN** 30-60 mg/kg İV 2-3 dozda

+

- **SEFEPİM** 3X2 gr İV

- Doğal kapak 4 hafta
- Yapay kapak 6 hafta

BETA LAKTAM ALLERJİSİ

- **VANKOMİSİN** 30-60 mg/kg, 2-3 dozda İV

- Doğal kapak 4 hafta
- Yapay kapak 6 hafta

+

- **GENTAMİSİN** 3 mg/kg İV tek doz
- -Doğal ve yapay kapaklarda 2 hafta
(bazal kreatinin yüksekse verme)

OLGU-1

- Akut İE ön tanısıyla
- Vankomisin 30-60 mg/kg, 2-3 dozda İV
- +
- Ampisilin-sulbaktam 12 gr, 4 dozda İV başlandı.

Tedavisinin 72. saatinde kan kültüründe MSSA üredi.
Tedavi değişikliği yapalım mı?

Multicenter Study > Medicine (Baltimore). 2003 Sep;82(5):333-9.

doi: 10.1097/01.md.0000091184.93122.09.

Staphylococcus aureus bacteremia: recurrence and the impact of antibiotic treatment in a prospective multicenter study

Feng-Yee Chang¹, James E Peacock Jr, Daniel M Musher, Patricia Triplett, Brent B MacDonald, Joseph M Mylotte, Alice O'Donnell, Marilyn M Wagener, Victor L Yu

Vankomisin vermeyi düşünmeyelim...

- Çokmerkezli
- *S.aureus* bakteremili 448 hasta (298 MSSA, 146 MRSA ve 4'ü in vitro duyarlılık?)
- Vankomisin tedavisi alan MSSA grubunda rekürrens (+)

cirrhosis of the liver, and deep-seated infection (including endocarditis). Nafcillin was superior to vancomycin in preventing bacteriologic failure (persistent bacteremia or relapse) for methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) bacteremia in patients with intravascular devices/catheters and valvular disease. The rate of relapse (greater than 2) was significantly lower with nafcillin (versus vancomycin) (9.4% of *S. aureus* bacteremias following antistaphylococcal therapy, and most were relapses. Duration of antistaphylococcal therapy was not associated with relapse, but type of antibiotic therapy was. Nafcillin was superior to vancomycin in efficacy in patients with MSSA bacteremia.

Are all beta-lactams similarly effective in the treatment of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteraemia?

M. Paul^{1,2}, N. Zemer-Wassercug¹, O. Talker¹, Y. Lishtzinsky¹, B. Lev³, Z. Samra^{3,2}, L. Leibovici^{4,2} and J. Bishara^{1,2}

1) Unit of Infectious Diseases, Rabin Medical Center, Beilinson Hospital, Petah-Tikva, Israel, 2) Sacker Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Ramat-Aviv, Israel, 3) Microbiology Laboratory Rabin Medical Center, Beilinson Hospital, Petah-Tikva, Israel and 4) Medicine E, Rabin Medical Center, Beilinson Hospital, Petah-Tikva, Israel

Sefazolin verelim....

treatment. Empirical treatment with cloxacillin was associated with higher 30-day mortality as compared with cefuroxime ($n = 98$, $p 0.058$), ceftriaxone or cefotaxime ($n = 194$, $p 0.008$) and beta-lactam-beta-lactamase combinations ($n = 61$, $p 0.013$), with adjusted odds ratios (OR) for death ranging from 1.98 to 2.68. Definitive treatment with cefazolin ($n = 72$) was not significantly different from cloxacillin ($n = 281$); adjusted OR for 90-day mortality 0.91 (95% confidence interval 0.47–1.77). Treatment with cefazolin both in the empirical and definitive periods was not significantly different from cloxacillin; adjusted OR 0.81 (95% confidence interval 0.18–3.62). Treatment of MSSA bacteraemia with cefazolin is not significantly different from treatment with cloxacillin, while treatment with other beta-lactams, including second and third generation cephalosporins, might be associated with higher mortality.

Kloksasilin ve sefazolin tedavisi ile sefuroksim, seftriakson, B-laktam-B-laktamaz (AMC ve SAM) inhibitörlerine göre mortalite daha düşük ...

Mikroorganizma	Antimikrobik	Günlük Doz, Doz Aralığı, Uygulama Yolu	Süre (Hafta)		Yorum
			Doğal Kapak	Yapay Kapak	
Metisiline duyarlı stafilokoklar*	Nafsilin veya	12 gr, 6 dozda, IV	4-6	≥6	Ülkemizde nafsilin ve flukloksasilin bulunmamaktadır.
	Flukloksasilin veya	12 gr, 6 dozda, IV	4-6	≥6	
	Sefazolin ¹	6 gr, 3 dozda, IV	4-6	≥6	
	+ Gentamisin	3 mg/kg, tek doz, IV	Verilmez	2	
	+ Rifampisin ²	900 mg, tek doz, oral/IV	Verilmez	≥6	
	Daptomisin ³ veya Vankomisin	8-12 mg/kg, tek doz, IV 30 mg/kg/gün, 2 dozda, IV	4-6 4-6	≥6 ≥6	
Metisiline dirençli vankomisine duyarlı (MIC ≤2 µg/ml) stafilokoklar	Vankomisin ⁴	30 mg/kg/gün, 2 dozda IV	4-6	≥6	Kardiyak veya ekstrakardiyak tüm apse odakları uygun cerrahi girişimlerle kontrol altına alınmalıdır.
	+ Gentamisin ⁶ (duyarlıysa)	3 mg/kg, tek doz, IV	Verilmez	2	
	+ Rifampisin (duyarlıysa)	900 mg, 3 doz, oral-IV	Verilmez	≥6	
	Daptomisin ⁵	8-12 mg/kg, tek doz, IV	4-6		

OLGU-2

- 70 y, kadın
- Ateş yüksekliği
- Nefes darlığı
- 4 hafta önce SVO geğirmiş
- 10 yıl önce AVR+MVR
- Dış merkezde
- TTE: Korda rüptürü
- Empirik 3 gün seftriakson tedavisi almış, sevk

OLGU-2

- **TTE+TEE:**

- Anteromedial ve posterolateral yerleşimli bileaflet mitral mekanik protez kapak -max grad: 10mmhg mean grad: 4 mmhg
- Leaflet hareketleri normal her iki menteşe altında **non-obstruktif pannus** izlendi.
- Leafletler üzerinde multipl en büyüğü **3-4 mm olan 4-5 adet fibriler trombüs** izlendi.
- Aortik mekanik protez kapak - max grad: 22 mmHg mean grad: 14 mmHg
- Aortik protez kapak saat 7 hizasında **4*3 mm trombüs** izlendi, kapak açılımı iyi .

OLGU-2

- IV heparin başlanıp YBÜ şartlarında takibe alındı
- Ateşi yüksek seyrediyor
- 4. günde kan kültüründe GPK sinyali
 - Trombüs boyutunda küçülme yok
 - Floroskopi altında kapakta obstrüksiyon yok

Hastada PKIE ön tanısı düşünülmeli mi ? Tedavi?

OLGU-2

- Vankomisin 20-30 mg/kg IV yükleme (maks 3 gr)
 - Vankomisin 15-20 mg/kg IV 2-3 dozda
- +
- Gentamisin 3 mg/ kg/gün IV

Beta laktam allerjisi

OLGU-2

- Etken MSSA olarak saptandı.
- Bilinç düzeyinde dalgalanma
 - Kraniyal MRI: Multipl septik emboli
- Tedaviyi nasıl planlayalım?

MSSA'nın neden olduğu İE hastalarında sefazolin kullanımına bağlı sorunlar

I. Sefazolin inokulum etkisi

- Sefazolin kullanılan bir MSSA İE olgusunda tedavi başarısızlığı
 - Bu olgudan izole edilmiş suşta yüksek inokulumda yüksek sefazolin MIC değeri, sefazolinin tam yıkımı ve tip A β -laktamaz varlığı belirlenmiş
- Diğer bir in vitro çalışmada da sefazolin MIC90 değeri standart inokulumda 2 μ g/ml, yüksek inokulumda 32 μ g/ml olarak belirlenmiş
 - Suşların %19'unda **tip A β -laktamaz üretimi** nedeniyle belirgin inokulum etkisi saptanmış

Nannini EC. Antimicrob Agents Chemother. 2013; 57(9): 4276-81
Nannini EC. et al. Antimicrob Agents Chemother. 2009; 53(8): 3437-41

MSSA'nın neden olduğu İE hastalarında sefazolin kullanımına bağlı sorunlar

- Sonuç olarak MSSA İE'de sefazolin kullanılıyorsa, mümkünse etken suşta tip A β -laktamaz varlığı ve yüksek inokulumda MIC değeri araştırılmalı
- II. *S. aureus*'a bağlı İE'de olguların en az 1/3'ünde MSS embolisi söz konusu olabilmesi nedeniyle yetersiz olan sefazolinin tek başına kullanımını önerilmemekte
- Sefuroksim ve seftriakson gibi antibiyotikler ile çalışma yok
 - Sefotaksim sefazoline alternatif tedavi olarak önerilmekte

Murray R. et al. Intern Med J. 2005; 35(Suppl. 2): S25-44
Sonnevile R. et al. Crit Care Med. 2011; 39(6): 1474-81
Snygg-Martin U. et al. Clin Infect Dis. 2008; 47(1): 23-30

MSSA'nın neden olduğu İE hastalarında sefazolin kullanımına bağlı sorunlar

- Sonuçta septik MSS embolizmi olan İE'li hastalarda
 - Sefazolin + vankomisin veya tek başına sefotaksim tedavisi yapılması en akılcı yaklaşım olarak görülmektedir
- Hastanın tedavisine sefazolin 3x2 gr IV eklendi.

Baddour LM et al. Circulation 2009; 43: 318-23
Habib G, et al. European Heart Journal 2015; 36, 44 (21): 3075–3128

MRSA'ya bağlı gelişen İE tedavisi

- MIC ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$ ise vankomisin
 - Özellikle septik hastalarda yükleme yapılmalı, idame dozları hastanın kilosuna, böbrek fonksiyonuna ve serum vadi düzeylerine göre ayarlanmalıdır.
- MIC > 2 $\mu\text{g/ml}$ ise
 - 8-12 mg/ kg/gün şeklinde **daptomisin + sefazolin veya trimetoprim- sülfametoksazol** kombinasyonu
 - Daptomisin MIC değeri bilinmiyorsa veya > 0.25 $\mu\text{g/ml}$ ise ≥ 10 mg/kg; MIC ≤ 0.25 $\mu\text{g/ml}$ ise 6-10 mg/kg dozlarda verilmesi önerilmekte
- Persistan bakteremi olması halinde ($> 3-7$ gün) \rightarrow **vankomisin + sefazolin**
- Yapay kapak İE'de vankomisinle kombine edilenler
 - Duyarlıysa rifampisin ve gentamisin
 - Direnç varsa siprofloksasin
- Serum vankomisin vadi (doz öncesi) düzeyleri izlenmeli, 15-20 $\mu\text{g/ml}$ olması sağlanmalıdır.

Moore CI et al. Clin Infect Dis. 2012; 54: 51-8.
Liu C. et al. Clin Infect Dis. 2011; 52: 285-92

MRSA'ya bağlı gelişen İE tedavisi

Vankomisin doz ayarı

- Başlangıçta **25-30 mg/kg'lık bir yükleme dozu**
- İdame dozlarının belirlenmesinde
 - Hastanın kilosu, böbrek işlevleri ve patojenin MIC değeri bilinmeli
 - 12 saatte bir **15-20 mg/kg her bir doz 2 gr'ı aşmayacak** şekilde
 - 15-20 µg/ml'lik vadi düzeyi sağlanmalı
- Yükleme dozu ve dozun kiloya göre verilmesi, uygun serum konsantrasyonuna hızla erişilebilmesi için önemlidir.
- Hızlı klirens olan durumlarda istenen vadi düzeyini elde etmek için 8 saatte bir uygulanması gerekebilir.
- Böbrek fonksiyonu bozuk olanlarda da doz azaltılması veya doz aralıklarının açılması gerekebilir.

MRSA'ya bağlı gelişen İE tedavisi

Daptomisin



Evaluation of Ceftaroline, Vancomycin, Daptomycin, or Ceftaroline plus Daptomycin against Daptomycin-Nonsusceptible Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in an *In Vitro* Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Model of Simulated Endocardial Vegetations

Brian J. Werth,^{a*} Katie E. Barber,^a Cortney E. Ireland,^a Michael J. Rybak^{a,b}

Anti-Infective Research Laboratory, Eugene Applebaum College of Pharmacy and Health Sciences, Wayne State University, Detroit, Michigan, USA^a; School of Medicine, Wayne State University, Detroit, Michigan, USA^b

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prosthetic aortic valve endocarditis with paravalvular abscess treated with daptomycin

Sowjanya S Mohan¹, Brian P McDermott, Burke A Cunha

Affiliations + expand

ELSEVIER
FULL-TEXT ARTICLE

ACTIONS

“ Cite

🔖 Collections

- Vankomisin MİK>2 µg/mL daptomisin
- 8-10 mg/kg/gün
- Daptomisin ile hızlı bakteriyel klirens
- Yüksek dozda yan etki düşük
- Seftarolin, gentamisin, fosfomisin kombinasyonu başarılı bulunmuş

TEİKOPLANİN

- MSSA: Nafsisilin ve kloksasilinden daha kötü
- MRSA: Vankomisinden daha kötü

Chambers HF, et al. Antimicrob Agents Chemother. 1984; 26(1): 61-4.

Keetz GW, et al. Antimicrob Agents Chemother. 1990 Nov;34(11):2081-5.

- Teikoplanin vejetasyon dokusuna diffüzyonunun beta laktamlardan daha kötü olması..
- Doz yetersizliği...
- Yüksek doz verilmesi ile tedavi başarısı daha iyi
- Nötropeni, ilaç reaksiyonu sık
- Haftalık teikoplanin düzey takibi
- Serum vadi düzeyi $\geq 20\mu\text{g/mL}$ olmalı

S. aureus bakteriyemisinde vankomisinele teikoplanini karşılaştıran randomize çift kör bir çalışma: Teikoplanin verilen dört sol kalp endokardit olgusunun tümünde tedavi başarısızlığı görülünce çalışma sonlandırılmış (6 mg/kg)

Antimicrob Agents
doi: [10.1128/aac.3](https://doi.org/10.1128/aac.3)

Failure of treatment of
Staphylococcus aureus intravascular infection. The Infectious Diseases Consortium of Oregon.

D N Gilbert, C A Wood, and R C Kimbrough

Metisiline dirençli vankomisine duyarlı (MIC ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$) stafilokoklar	Vankomisin ^{II}	30 mg/kg/gün, 2 dozda IV	4-6	≥ 6	Kardiyak veya ekstrakardiyak tüm apse odakları uygun cerrahi girişimlerle kontrol altına alınmalıdır.
	+				
	Gentamisin ^I (duyarlıysa)	3 mg/kg, tek doz, IV	Verilmez	2	
	+				
	Rifampisin (duyarlıysa)	900 mg, 3 doz, oral-IV	Verilmez	≥ 6	
	Daptomisin ⁴	8-12 mg/kg, tek doz, IV	4-6		
Metisiline duyarlı stafilokoklar (IVDU'da sağ kalp endokarditi)* *	Nafsilin veya	12 gr, 6 dozda, IV	2		Ülkemizde nafsilin ve flukloksasilin bulunmamaktadır.
	Flukloksasilin	12 gr, 6 dozda, IV			
	Siprofloksasin	1500 mg, 2 dozda, oral	2		Hastanede yatırılmayan komplike olmamış olgularda suşun her iki ajana da duyarlı olduğu gösterilmeli ve hasta uyumu yakından izlenmelidir.
	+				
	Rifampisin	600 mg, 2 dozda, oral			

Enterokokal İE

Mikroorganizma	Antimikrobik	Günlük Doz, Doz Aralığı, Uygulama Yolu	Süre (Hafta)		Yorum
			Doğal Kapak	Yapay Kapak	
Penisilin ve gentamisine dirençli olmayan enterokoklar	Ampisilin veya Penisilin G + Gentamisin	12 gr, 4-6 dozda, IV 24 MU/gün, 6 dozda, IV 3 mg/kg/gün, 3 dozda, IV/IM	4-6 4-6 2-6	6 6 6	Belirtileri <3 ay sürenlerde 4, >3 ay sürenlerde 6 hafta. Kreatinin klirensi >50 ml/dakika olanlarda kullanılabilir. Nefrotoksik veya ototoksik etki gelişmesi halinde gentamisin kesilmelidir.
	Ampisilin + Seftriakson ⁷	6 gr, 6 dozda, IV 4 gr, 2 dozda, IV	6 6	≥6 ≥6	Kreatinin klirensi <50 ml/dakika olanlarda önerilir.
	Vankomisin veya Teikoplanin + Gentamisin	30 mg/kg/gün, 2 dozda, IV 10 mg/kg/gün, tek dozda, IV 3 mg/kg, 3 dozda, IV/IM	6 6 6	≥6 ≥6 ≥6	Nefrotoksosite riski yüksek hastalarda teikoplanin yeğlenmelidir.
Penisiline dirençli ve gentamisine yüksek düzeyde dirençli olmayan enterokoklar veya β-laktam alerjisi	Ampisilin + Streptomisin	200 mg/kg/gün, 6 dozda, IV 15 mg/kg/gün, 2 dozda, IV/IM	4-6 4-6	6 6	Nefrotoksosite riski yüksek veya VIII. sinir hasarı olanlarda ampisilin ve seftriakson kombinasyon rejimi de kullanılabilir.
Penisiline duyarlı ve gentamisine yüksek düzeyde dirençli olan enterokoklar (gentamisin MIC >500 µg/ml, streptomisin MIC <2000 µg/ml)	Ampisilin + Seftriakson*	6 gr, 6 dozda, IV 4 gr, 2 dozda, IV	6 6	≥6 ≥6	Bu kombinasyonun tedavi başarısının, ampisilin ve gentamisinle benzer olduğu bildirilmiştir.
Penisiline duyarlı ve gentamisin ve streptomisine yüksek düzeyde dirençli olan enterokoklar (gentamisin MIC >500 µg/ml, streptomisin MIC >2000 µg/ml)	Linezolid veya Daptomisin + Ampisilin	1200 mg/2 dozda, IV 10-12 mg/kg/tek dozda, IV 12 gr, 6 dozda, IV	>6 >6 >6	>8 >8 >8	Linezolid kullanımı ciddi kemik iliği baskılanması, nöropati ve ilaç etkileşimlerine neden olabilir. Bu hastalar İE ekibi tarafından izlenmelidir. Kür için kapak replasmanı gerekebilir.

MIC: Minimum inhibitör konsantrasyon.

*Bu kombinasyonun, *Enterococcus faecalis* suşlarına karşı etkinliği gösterilmiştir. *E. faecium* suşlarına karşı etkinliği bilinmemektedir.

- HLAR varsa aminoglikozit kullanmamalıyız
- Amp+seftriakson *E. faeciuma* etkili değil

Gentamisin 2 hafta mı 4 hafta mı?

- *E. faecalis*
- HLAR yokluğu
- 3 aydan daha kısa süreli semptom varlığında 2 hafta yeterli olabilir

ENTEROKOKAL İE

- **HLAR ve/veya Vankomisin R**
 - Daptomisin tek başına önerilmiyor.. (10-12 mg/kg/gün > 6 hafta)
 - Linezolid > 6 hafta
 - Daptomisin +seftriakson VRE
 - Daptomisin+ampisilin/seftarolin
- Semptomlar < 3 ay: 4 haftalık tedavi
- Semptomlar >3 ay,
- Relaps infeksiyonlar,
- Enterokokal yapay kapak İE > da 6 haftalık tedavi tercih edilmeli

OLGU-3

- 58 y, erkek
- 10 hafta önce MRKNS'ye bağlı geçirilmiş mitral kapak İE nedeniyle tedavi
- HD tedavisi almakta (kalıcı tünelli)
- Ateş (+)
- Kan kültürü MRKNS
- Relaps??? Aynı etkenle 6 ay içinde gelişen infeksiyon
- TTE/TEE kapakta yeni gelişen vejetasyon yok

RİSK FAKTÖRLERİ

- Yetersiz antibiyotik kullanımı (ajan, doz, süre)
- Polimikrobiyal infeksiyon / dirençli etkenler (Brusella, Legionella, Klamidya, Bartonella, Coxiella)
- Kültür negatif endokarditler için empirik tedavi
- Perianuler genişleme
- Protez kapak İE
- Dirençli metastatik infeksiyon odağı (abse)
- Kronik HD
- Postoperatif 7. günde ateş

KARAR VERMEDE KRİTİK NOKTALAR

- Tromboembolik olayların önlenmesinde antikoagölan/antitrombosit tedavi önerilmez
- Her türlü yabancı cisim, implantable cihaz.. vs çıkarılması
- Erken cerrahi kararı
 - Sol taraf İE genellikle ≥ 1 komplikasyon (KY, kontrol altına alınamayan infeksiyon, vejetasyon >10 mm)
 - Yapay kapak İE

TEDAVİ ALTINDA VEJETASYON BOYUTU ARTIYOR!!!

- Yeni bir embolik olay ?
- Lokal kardiyak komplikasyon düşündürecek bulgular (dispne, ileti bozukluğu) ?
- Acil cerrahi girişim açısından değerlendirilmeli
- Bunun dışında NBTE ?
 - Pankreas adenoca, bağ doku hastalıkları, otoimmün hastalıklar
 - Antibiyotiğe yanıtızsız vejetasyon (genelde küçük, kökü geniş ve düzensiz şekilli, tutunduğu yerde minimal inflamasyon)
 - Multipl embolizasyon

CERRAHİ

- Olguların %40-50'si erken cerrahi
- Mortaliteyi ↓
- Major serebrovasküler komplikasyon
 - Ciddi nörolojik hasar ve hemorajik enfarkt durumunda cerrahi \geq 1 ay ertelenir
- Operasyon riski ↑ olan ve uzun dönem prognozu düşük olan hastalarda yapılmayabilir

CERRAHİ ENDİKASYONLAR SOL KALP İE

- Kalp yetmezliği
- Kontrol altına alınamayan infeksiyon
 - Abse, fistül ve vejetasyonun genişlemesi gibi lokal kontrol edilemeyen kardiyak komplikasyon
 - Mantar ve ÇİD etken, tedavi altında kültür pozitifliğinin devam etmesi
 - Stafilokok ve HACEK dışı Gram negatif basiller
- Embolilerin önlenmesi amacıyla (aort ve mitral)
 - >10 mm vejetasyon: ≥ 1 embolik atak olan veya ciddi kapak darlığı/ yetmezliği ile ilişkili
 - İzole (>30 mm) vejetasyon

CERRAHİ ENDİKASYONLAR SAĞ KALP İE

- Rekürren septik pulmoner emboli sonrası çok büyük vejetasyon (>20 mm)
- Dirençli patojen
- Persistan bakteremi (7 günlük antibiyotik sonrası)
- İleri TY'ye bağlı tedaviye yanıtız sağ KY

İE'DE ORAL TEDAVİ

- Sol kalp endokarditlerinde, infeksiyonun mortalite hızının yüksekliği ve oral tedavinin ülkemiz koşullarındaki yapılabilirliği ve etkinliği konusunda ??
- İV yol bulunamayan veya ayaktan parenteral antibiyotik tedavisi yapılamayan
- **Yabancı cisim veya komplikasyonu olmayan duyarlı viridans grubu streptokok endokarditlerinde,**
- **İlk iki haftası parenteral yoldan yapılmış olması şartıyla**
- Uyum ve izlem sorunu yaşanmayan, tüm olası riskleri de içeren hasta bilgilendirmesi yapıp onam alındıktan sonra kalan tedavi süresi oral bir ajanla tamamlanabilir.
- Oral tedaviye geçiş kararı İE ekibince verilmeli

İE'DE AYAKTAN PARENTERAL TEDAVİ

- İlk 2 hafta yatırılarak verilmelidir: KRİTİK FAZ
- 2. haftadan sonra komplike olmayan olgulara APAT yapılabilir: DEVAM EVRESİ
- Hastaların genel durumu stabil ve sağlık bakım hizmetine ulaşımı kolay olmalı
- Günlük hemşire tarafından ve haftada 2 kez de ilgili hekim tarafından görülmesi gerekli

- Perivalvüler abse,
- Akut KY
- ABY
- Septik embolizm,
- Nörolojik komplikasyonlar
- Ekokardiyografik bulgularda ilerleme

**APAT
yapılmamalı...**

TEDAVİYE YANITIN İZLENMESİ

- Ateşin düşmesi
- Kontrol kan kültürlerinin negatifleşmesi → antibiyotik başlandıktan 48 saat sonra kontrol kan kültürü
- CRP değerlerinde gerileme
- TTE/TÖE'de vejetasyon boyutunun küçülmesi

SONUÇTA...

- İE'de erken tanı ve tedavi önemli
- Kültür sonuçlarına göre tedavi düzenlenmesi
- Etkenin MIC değerine bakılmalı
- Vankomisin ve teikoplanin tepe vadi düzeyi
- Yan etki takibi ve taburculuk sonrası izlem...

I Beni Türk Hekimlerine
Emanet Ediniz...

Mustafa Kemal
ATATÜRK

M. Atatürk



Yaşadığımız depremde kaybettiğimiz meslektaşlarımızın anısına saygıyla