

İNFEKTİF ENDOKARDİT TEDAVİ VE PROFİLAKSİSİNDE YENİLİKLER

Halil ÖZSÜT

New concepts in the treatment and prophylaxis of infective endocarditis.

“İnfektif endokardit malign bir infeksiyondur.”

Sir Williams Osler

İnfektif endokarditin etkili ve modern antibiyoterapisinin 1940'lı yıllarda klinik kullanımına girmiş olmasına karşın, 50 yıldır optimal tıbbi ve cerrahi tedavi konusunda stratejiler oluşturulmasına devam edilmektedir. Bütün bu çabalara karşın 1990'lı yıllara gelindiğinde, viridans streptokokların neden olduğu endokarditin tedavisinde günde tek doz seftriakson ve oral antibiyotiklerin kullanımı, *Staphylococcus aureus* endokarditi ile koagülaz-negatif stafilocokların yol açtığı yapay kapak endokarditinin optimal tedavisi, Gram-negatif çomak endokarditlerinin tedavisinde oral kinolon kullanımı, infektif endokarditte optimál tedavi süreleri, infektif endokarditin hastane dışında/evde tedavisi konularında henüz tam uzlaşma sağlanmış değildir (1).

İnfektif endokardit konusunda değişmesi mümkün olmayan kural, tedavinin bir ekip tarafından (infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanı, kardiyolog, kalb cerrahi) yürütülmesinin kesin gerekliliğidir.

İnfektif endokardit tedavisi başlamadan önce hastanın durumunun elverdiği oranda, mümkün olduğunca fazla sayıda hemokültür alınması, hemokültür alındıktan sonra tedaviye başlanması, izole edilen suşun klinik mikrobiyolojik çalışmalarının (MİK, MBK, SBT, vd.) yapılması gerekliliği, antibiyotiklerin mutlaka parenteral uygulanması kuralı, tedavi sırasında hemokültür alınmaya devam edilmesi ve hastanın mutlaka her gün değerlendirilmesi (fizik muayene, hemodinamik durum) gereği gibi kurallarda da herhangi bir değişiklik söz konusu değildir. Değişmeyen diğer kurallar antibiyotik rejiminin in-vivo bakterisid olması gereği ve antibiyotik dozajı ile doz aralığının tedavi süresince serum bakterisid konsantrasyon sağlayacak şekilde düzenlenmesi gerekliliğidir.

İnfektif endokardit tedavisindeki başlıca yenilikler tablo 1'de belirtilmiştir.

Tablo 1. İnfektif endokardit tedavisinde değişiklikler.

- Streptokoklarda MİK değerleri mutlaka saptanmalı, düşük (≤ 0.1 mg/ml) ise 2 hafta penisilin G yeterli
- İlk seçenek aminoglikozid gentamisin olmalı, aminoglikozidlerin günde tek doz kullanımı söz konusu
- Belirli koşulları taşıyan hastalar evde/hastane dışında seftriakson ile tedavi edilebilir
- Oral tedavi tartışılmıyor (amoksisilin, kinolonlar)
- Stafilocok endokarditlerinde teikoplanin ilk seçenekler arasında değil

STREPTOKOK ENDOKARDİTLERİ

İnfektif endokarditlerin yaklaşık yarısında etken penisiline duyarlı streptokoklardır. Streptokoksik endokarditlerin klasik tedavisi penisilin G (4 hafta) ile aminoglikozid (2 hafta) kombinasyonudur. Bu kombinasyon uzun süre hastanede yatmayı gerektirmekte ve sıkılıkla İV katetere bağlı tromboflebit yol açmaktadır. Bu durum kimi kez tedaviye yanıt alınan hastalarda yeniden ateş yükselmesine ve hastanın gereksiz yere yeniden incelemeye alınmasına neden olmaktadır. 25 yıl kadar önce 2 haftalık prokain penisilin G (İM) ile streptomisin (İM) kombinasyonunun etkili olduğu ve bu gibi sorunları önleyebileceği bildirilmiştir (35). Komplikasyonları önlemek amacıyla hastanın genel durumunu bozmayan ve ağır seyirli olmayan streptokok endokarditlerinin günde tek doz antibiyotikle tedavisi (hastanede / hastane dışında) gündeme gelmiştir. Klasik kombinasyonlardan daha ucuz, fakat en az onlar kadar etkili olduğu çalışmalarla ortaya konulmuştur. Streptokoksik endokarditin günde tek doz tedavisinde seçkin ajan, uzun yarı ömrü, penisiline duyarlı streptokoklara çok etkili olması nedeniyle seftriaksondur (14,15,17,19,28,36). Seftriaksolon önerilen rejimler I- 1-2 g/gün/4 hafta-İM/İV; II- 1-2g/gün/2 hafta-İM/İV + gentamisin 5 mg/kg/gün tek doz-İM/İV; III-2 g/gün/2 hafta-İM/İV sonra tedavinin 4 haftaya amoksisin 1 g/6 saatte bir/oral ile tamamlanması şeklindedir. Seftriaksolonun netilmisin ile kombinasyonu önce hayvan sonra da insan çalışmalarında etkili bulunmuştur (16,17). Yakın zamanda yayınlanmış bir çalışmada günde tek doz seftriaksolon + netilmisin ile penisilin G + aminoglikozid kombinasyonları karşılaştırılmış ve eşdeğer etkili bulunmuştur (17).

STAFİLOKOK ENDOKARDİTLERİ

Stafilocok endokarditleri yüksek morbidite ve mortalitesi olan, ağır seyirli bir infeksiyon hastalığıdır (22,31). Yapılan son yayınlarda giderek artan sıkılıkta görüldüğü bildirilmektedir. Nozokomiyal stafilocok endokarditlerinin de (kardiyak cerrahi sonrası dışındakilerin) görülmeye sıklığı artmaktadır. Yakın zamanda koagülaz negatif stafilocoklardan *Staphylococcus lugdunensis* akut endokardit nedeni olarak bildirilmiştir (31). Stafilocok endokarditlerinin tedavisinde bir beta-laktam ile aminoglikozid kombinasyonunun sinerjik etkili olduğu uzun yıllar önce kanıtlanmıştır (32,33). Yapılan bir çalışmada İV ilaç bağımlılığında *S.aureus*'a bağlı sağ kalb endokarditinde 2 hasta süreyle İV uygulanan nafsilin ve tobramisin kombinasyonunun etkili olduğu bildirilmiştir (7). Yakın zamanda İspanya'da yapılan bir çalışmada yine İV ilaç bağımlılığında *S.aureus*'a bağlı sağ kalb endokarditlerinde 2 haftalık bir kombinasyon tedavisinin (İV-kloksasillin ve amikasin) yeterli sonuç sağladığı bildirilmiştir (29). Yine de 2 haftalık süre için daha fazla araştırmaya gereksinim vardır (5). Teikoplanin yakın zamanda ülkemizde de piyasaya verilen yarı ömrünün uzun olması (40-70 saat) nedeniyle günde tek doz uygulanabilen bir glükopeptiddir. Yapılan klinik çalışmalarla stafilocok infeksiyonlarında etkili olduğu kanıtlanmıştır. fakat stafilocoklara bağlı endokarditlerin tedavisinde yüksek doz (ilk hafta 12 mg/kg/gün, sonra 7 mg/kg/gün) kullanılsa bile istenen yanıtın sağlanamayabileceği bildirilmiştir (13). Bu nedenle stafilocok endokarditlerinde zorunlu olmadıkça teikoplanin kullanılmamalı, kullanılması gerektiğinde de 20-60 mg/l çukur düzeyleri sağlayacak şekilde, ilk gün 12 saat arayla 2 kez, sonra günde tek doz 2 g uygulanmalıdır (24). Akılda tutulması gereken bir nokta da MRSA'larda giderek teikoplanin duyarlılığının azalmakta olduğunu (21). Tavşanlarda yapılan deneysel bir çalışmada da ister metisilinle duyarlı, isterse dirençli olsun *S.aureus* endokarditlerinin

tedavisinde kloksasının veya vankomisinin teikoplaninden üstün olduğu bildirilmiştir (10). Diğer bir deneysel çalışmada da beta-laktamaz oluşturan koagülaz-negatif stafilokokların oluşturduğu endokarditlerde sefazolin-rifampisin kombinasyonunun vankomisinden daha etkili olduğu ortaya konulmuştur (2). Yapılan iki deneysel çalışma ampiçilin-sulbaktamın stafilokok endokarditlerinin tedavisinde yeri olabileceğini göstermiştir (6,23). Yakın geçmişte yayınlanan deneysel bir çalışmada *S.aureus* endokarditlerinde antibiyoterapiye ek olarak G-CSF uygulanmasının tedaviye katkıda bulunmadığı ortaya konulmuştur (18).

ENTEROKOK ENDOKARDİTLERİ

Enterokoklardaki intrensek direnç endokardit tedavisindeki en önemli sorunlardan biridir. Penisiline rölatif bir direnç genellikle söz konusudur. Hemen hiçbir antibiyotik enterokoklara karşı bakterisid etki göstermemektedir. Buna ek olarak aminoglikozid direnci de giderek artmaktadır. Aminoglikozidlere dirençli enterokok endokarditlerinde nasıl bir yol izleneceği açılığa kavuşturmuştur (11). Yüksek beta-laktam ve glikopeptid dirençli *Enterococcus faecium* endokarditinde deneysel olarak beta-laktam + glikopeptid + aminoglikozid kombinasyonunun etkili olabileceği gösterilmiştir (4).

İNFEKTİF ENDOKARDİT TEDAVİSİNDEKİ DİĞER YENİLİKLER

İnfektif endokarditin tedavisinde sık kullanılan aminoglikozidlerin diğer infeksiyonlarda olduğu gibi günde tek doz kullanımının mümkün olacağı anlaşılmıştır (3,12,16,17,20).

Son 10 yılın antimikrobiik ajanları olan kinolonlar, özellikle siprofloksasin, endokarditlerin tedavisinde deneysel çalışmalarla değerlendirilmiş, özellikle stafilokok ve *Pseudomonas aeruginosa* endokarditlerinde etkili oldukları bildirilmiştir (34); fakat kinolonların insanlarda endokardit tedavisinde kullanımı konusunda daha geniş kapsamlı ve kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

Son yıllarda gündeme gelen ev tedavisi için hastanın hemodinamisinin stabil olması, başlangıçta kalb yetmezliğinin, yapay kapağının, ileti bozukluğunun, herhangi bir arteriyel embolizasyona ait belirti ve bulguların, mikotik anevrizma belirtisinin (rüptür) olmaması gereklidir. Vejetasyonu 10 mm'den büyük olan hastalar da evde tedavi edilmemelidir (27).

İNFEKTİF ENDOKARDİT PROFİLAKSİSİNDE DEĞİŞİKLİKLER

Son yıllarda infektif endokardit profilaksi konusunda da yeni çalışmalar, öneriler ve değişiklikler vardır (8,9,25,26,30). İnfektif endokardit profilaksisindeki başlıca yenilikler tablo 2'de belirtilmiştir.

Tablo 2. İnfektif endokardit profilaksisinde değişiklikler.

-
- Penisilin V terkedildi
 - Amoksilin ilk seçenek
 - Klindamisin alternatifler arasında
 - Yüksek riskli durumlarda vankomisin kullanılmalı
 - Deneysel hayvan çalışmalarında klaritromisin etkili bulundu
-

Amoksisilin gastrointestinal sistemden daha iyi emildiği ve daha yüksek serum konsantrasyonlarına ulaşığından profilakside penisilin V'nin yerini almıştır (9,25,26) Daha önceki infektif endokardit profilaksisinde kullanılmayan klindamisin yaklaşık son 5 yıldır profilaksi protokollerine girmiştir. Özellikle eritmisince gastrointestinal intoleransı olan hastalarda tercih edilmektedir. Yüksek riskli hastalarda (yapay kapak, vd.) standart rejimlerin (ampisilin + gentamisin, sonra amoksisilin) etkili olduğu görülmüştür ve kullanılması önerilmektedir. Vankomisin penisilinlere allerjisi olan hastaarda önerilmektedir.

Profilaksi indikasyonları konusunda da bazı değişiklikler olmuştur. Mitral kapak prolapsusunda, holo-sistolik üfürüm yoksa, profilaksi indikasyonu yoktur. Gastrointestinal endoskopik girişimlerde, biyopsi alınsa bile, artık profilaksi önerilmemektedir.

Akut romatizmal ateş profilaksi için oral penisilin V kullanan hastaların ağız floralarında penisilin G-V veya amoksisiline kısmen dirençli viridans streptokollar olabilir, bu nedenle profilakside eritmisin tercih edilmelidir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda gentamisin ve/veya vankomisin dozu ayarlanmalıdır.

Kalb transplantasyonu yapılmış hastalarda infektif endokardit profilaksi yapılması gerekliliği konusunda bilgi birikimi henüz yoktur.

Yapay kapak veya intravasküler-intrakardiyak materyal takılması işlemi yapılacak operasyonlarda 24 saat süreyle sefazolin kullanılarak profilaksi yapılmalıdır.

Yakın zamanda farelerde yapılan bir çalışmada, deneysel streptokok endokarditinin profilaksisinde tek doz klindamisin ile klaritromisin karşılaştırılmış, klaritromisinin etkin olduğu gösterilmiştir. Klaritromisin profilaksi için aday gibi gözükmemektedir (30), fakat insanlarda etkinliğinin kanıtlanması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Bayer AS: Infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 17: 313 (1993).
- 2- Brandt CM, Rouse MS, Tallan BM, Laue NW, Wilson WR, Steckelberg JM: Effective treatment of cephalosporin-rifampin combinations against cryptic methicillin-resistant β -lactamase producing coagulase-negative staphylococcal experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 39: 1815 (1995).
- 3- Bugnon D, Potel G, Xiong YQ, Caillon J, Kergueris MF, Le Conte P, Baron D, Drugeon H: In vivo antibacterial effects of simulated human serum profiles of once-daily versus thrice-daily dosing of amikacin in a *Serratia marcescens* endocarditis experimental model. *Antimicrob Agents Chemother* 40: 1164 (1996).
- 4- Caron F, Pestel M, Kitzis MD, Lemeland JF, Humbert G, Gutmann L: Comparison of different β -lactam-glycopeptide-gentamicin combinations for an experimental endocarditis caused by a highly β -lactam-resistant and highly glycopeptide-resistant isolate of *Enterococcus faecium*. *J Infect Dis* 171: 106 (1995).
- 5- Chambers HF: Short-course combination and oral therapies of *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 7: 69 (1993).
- 6- Chambers HF, Kartalija M, Sande M: Ampicillin, sulfactam and rifampin combinations in combination therapy of experimental methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis in rabbits. *J Infect Dis* 171: 897 (1995).
- 7- Chambers HF, Miller RT, Newman MD: Right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug abusers: two week combination therapy. *Ann Intern Med* 109: 619 (1988).

- 8- Cimbalick M, Nies B, Wenz R, Kreuter J: Antibiotic-impregnated heart valve sewing rings for treatment and prophylaxis of bacterial endocarditis, *Antimicrob Agents Chemother* 40: 1432 (1996).
- 9- Dajani AS, Bisno AL, Chung KJ, Durack DT, Freed M, Gerber MA, Karchmer AW, Millard HD, Rahimtoola S, Shulman ST, Watanakunakorn C, Taubert KA: Prevention of bacterial endocarditis: Recommendations by the American Heart Association, *AMA* 264: 2919 (1990).
- 10- de Gorgolas M, Aviles P, Verdejo C, Fernandez Guerro ML: Treatment of experimental endocarditis due to methicillin-susceptible or methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with trimethoprim-sulfamethoxazole and antibiotics that inhibit cell wall synthesis, *Antimicrob Agents Chemother* 39: 953 (1995).
- 11- Eliopoulos GM: Aminoglycosides resistant enterococcal endocarditis, *Infect Dis Clin North Am* 7: 117 (1993).
- 12- Fantin B, Pangon B, Potel G, Vallois JM, Caron F, Bure A, Carbon C: Ceftriaxone-nefimicin combination in single-daily-dose treatment of experimental *Escherichia coli* endocarditis, *Antimicrob Agents Chemother* 33: 767 (1989).
- 13- Fortun J, Perez-Molina JA, Anon MT, Martinez-Beltran J, Loza E, Guerrero A: Right-sided endocarditis caused by *Staphylococcus aureus* in drug abusers, *Antimicrob Agents Chemother* 39: 525 (1995).
- 14- Francioli P: Ceftriaxone and outpatient treatment of infective endocarditis, *Infect Dis Clin North Am* 7: 97 (1993).
- 15- Francioli P, Etienne J, Hoigne R, Thys JP, Gerber A: Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone sodium for 4 weeks, *JAMA* 267: 264 (1992).
- 16- Francioli P, Glauser MP: Synergistic activity of ceftriaxone combined with nefimicin administered once daily for treatment of experimental streptococcal endocarditis, *Antimicrob Agents Chemother* 37: 207 (1993).
- 17- Francioli P, Ruch W, Stamboulian D, and the International Infective Endocarditis Study Group: Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone and nefimicin for 14 days: A prospective multicenter study, *Clin Infect Dis* 21: 1406 (1995).
- 18- Frank U, Chambers HF: Treatment of *Staphylococcus aureus* catheter-related infection and infective endocarditis with granulocyte colony-stimulating factor in the experimental rabbit model, *Antimicrob Agents Chemother* 40: 1308 (1996).
- 19- Garcia Rodriguez JF, Mesias JA, Dominguez Gomez D: Treatment of endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci with a two-week course of ceftriaxone followed by oral amoxicillin, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 11: 952 (1992).
- 20- Gavalda J, Cardona PJ, Almirante B, Capdevila JA, Laguarda M, Pou L, Crespo E, Pigrau C, Pahissa A: Treatment of experimental endocarditis due to *Enterococcus faecalis* using once-daily dosing regimen of gentamicin plus simulated profiles of ampicillin in human serum, *Antimicrob Agents Chemother* 40: 173 (1996).
- 21- Mainardi J-L, Shlaes DM, Goering RV, Shlaes JH, Acar JF, Goldstein FW: Decreased teicoplanin susceptibility of methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus*, *J Infect Dis* 171: 1646 (1995).
- 22- Mortara LA, Bayer AS: *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis: New diagnostic and therapeutic concepts, *Infect Dis Clin North Am* 7: 53 (1993).
- 23- Ramos MC, Ing M, Kim E, Witt MD, Bayer AS: Ampicillin-sulbactam is effective in prevention and therapy of experimental endocarditis caused by β -lactamase-producing coagulase-negative staphylococci, *Antimicrob Agents Chemother* 40: 97 (1996).
- 24- Shea KW, Cunha BA: Teicoplanin, *Med Clin North Am* 79: 833 (1995).

- 25- Simmons NA: Recommendations for endocarditis prophylaxis, *J Antimicrob Chemother* 31: 437 (1993).
- 26- Simmons NA, Ball AP, Cawson RA, Eykyn SJ, Litter WA, McGowan DA, Oakley CM, Shanson DC: Antibiotic prophylaxis and infective endocarditis, *Lancet* 339:1292 (1992).
- 27- Stamboulian D: Outpatient treatment of endocarditis in a clinic-based program in Argentina, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 14 : 648 (1995).
- 28- Stamboulian D, Bonvehi P, Arevalo Blogna R, Cassetti I, Scilingo V, EfronE: Antibiotic management of outpatients with endocarditi due to penicillin-susceptible streptococci, *Rev Infect Dis* 13 (Suppl 2): S160 (1991).
- 29- Torres-Tortosa M, de Cueto M, Vergara A, Sanchez-Porto A, Perez-Guzman E, Gonzales-Serrano M, Canneto J, Groupde Estudio de Enfermedades Infecciosas de la Provincia de Cadiz: Prospective evaluation of a two-week course of intravenous antibiotics in intravenous drug addicts with infective endocarditis, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 13: 559 (1994).
- 30- Vermot D, Entenza JM, Vouillamoz J, Glauser MP, Moreillon P: Efficacy of clarithromycin versus that of clindamycin for single-dose prophylaxis of experimental streptococcal endocarditis, *Antimicrob Agents Chemother* 40: 809 (1996).
- 31- Watanakunakom C: Staphylococcal endocarditis *Curr Opin Infect Dis* 9: 105 (1996).
- 32- Watanakunakom C, Glotzbecker C: Enhancement of the effect of anti-staphylococcal antibiotics by aminoglycosides, *Antimicrob Agents Chemother* 6:802 (1974).
- 33- Watanakunakom C, GlotzbeckerC: Enhancement of anti-staphylococcal activity of nafcillin and oxacillin by sisomicin and netilmicin, *Antimicrob Agents Chemother* 12: 346 (1977).
- 34- Yeaman MR, Bayer AS: Treatment of experimental and human bacterial endocarditis with quinolone antimicrobial agents, "Hooper DC, Wolfson JS (eds): *Quinolone Antimicrobial Agents*" 2 baski kitabinda s.397, American Society for Microbiology, Washington (1993).
- 35- Wilson WR, Thompson RL,Wilkowske CJ, Washington II J A, Giuliani ER, Geraci JE: Short-term therapy for streptococcal infective endocarditis, *JAMA* 245: 360 (1981).
- 36- Wilson WR: Ceftriaxone sodium therapy of penicillin G-susceptible streptococcal endocarditis (editorial), *JAMA* 267: 279 (1992).