

Davetli Editöryal Yorum / Invited Editorial

İnfektif endokarditin tedavisinde daptomisin: Ne zaman kullanalım?

Daptomycin for the treatment of infective endocarditis: When do we use it?

Dr. Serap Şimşek Yavuz

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Birçok gram-pozitif bakteriye karşı *in vitro* hızlı bakterid etkinlik gösteren bir lipopeptid olan daptomisin, özellikle, antimikrobiyal tedavisinde sorunlar yaşanan metisiline dirençli stafilokokların neden olduğu infektif endokarditlerin tedavisinde büyük başarılar sağlayabileceği düşünülmüş ve çalışmalar bu konuya yoğunlaştırılmıştır.^[1] Nitekim bu ajan Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 2006 yılında, ülkemizdeyse 2009 yılında *Staphylococcus aureus*'a bağlı bakteriyemilerde ve sağ kapak infektif endokarditlerinde klinik kullanım için ruhsatlandırılmış, ancak sol kapak endokarditlerinde halen ruhsatlandırılmamıştır. Bunun nedeni, *S. aureus* bakteriyemisi veya endokarditi olan 246 hastalık randomize kontrollü bir faz 3 çalışmasında; 6 mg/kg/günlük daptomisin tedavisinin, *S. aureus* bakteriyemisi ve sağ kapak endokarditinde, standart tedavi kadar etkili olduğunun gösterilmesi; bu çalışmada yer alan çok az sayıdaki (n=18) sol kapak endokarditinde ise standart tedavi kadar etkili bulunmamasıdır.^[2] Bugüne kadar, sol kapak endokarditlerinde daptomisin tedavisini diğer tedavilerle karşılaştıran başka bir randomize kontrollü çalışma yapılmamıştır. Daptomisinin sol kapak endokarditlerinde kullanımı konusunda var olan kanıtlar öncelikle uluslararası ileriye dönük bir kohort çalışmasından^[3] ve geriye dönük gözlemsel çalışmalardan^[4,5] kaynaklanmaktadır. Uluslararası ileriye dönük kohort çalışmasında toplam 29 sol kalp kapağı endokarditinde, yüksek doz (≈ 9 mg/kg) daptomisinin standart tedaviler kadar etkili olduğu bildirilmiştir.^[3] Aynı yıl ya-

yımlanmış ve üretici ilaç firmasının desteklediği geriye dönük gözlemsel bir çalışmada da, daptomisinin

Kısaltmalar:

MRKNS Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokoklar

MRSA Metisiline dirençli stafilokokus aureus

MSSA Metisiline duyarlı stafilokokus aureus

sol kapak endokarditlerinde %76 oranında başarılı olduğu bildirilmiştir.^[4] Sonuç olarak günümüzde daptomisinin sol kapak endokarditlerinde rutin kullanımını önerebilmek için eldeki veriler ne yazık ki halen yetersizdir.^[1] Bu nedenle de, 2015 yılında güncellenmiş ABD ve Avrupa rehberlerinde metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) ve metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokokların (MRKNS) neden olduğu infektif endokarditlerde ilk seçenek olarak önerilen antibiyotik, son 60 yıldır olduğu gibi yine vankomisin olmuş, daptomisin ise seçenek olarak önerilmiştir.^[6,7] Vankomisinin yine ilk seçenek olarak önerilmesinin nedenleri, 1950'li yıllardan beri kullanımda olmasına karşın MRSA ve MRKNS suşlarında vankomisin direncinin halen nadiren karşılaşılan bir tablo olması, bu ajanla klinik tecrübenin fazlalığı ve tedavi maliyetinin daptomisine göre oldukça düşük olmasıdır (sol kapak endokarditi için önerilen dozlarda günlük yaklaşık tedavi maliyeti vankomisinle 50 TL iken, daptomisinle 500 TL'dir). Vankomisin tedavisinin başarısında, özellikle MRSA ile enfekte veya septisemili hastalarda olmak üzere yeterli serum konsantrasyonuna hızla ulaşabilmek için 25–30 mg/kg'lık bir yükleme dozu verilmesi, takip eden dozların kiloya göre ayarlan-



ması ve serum vadi (doz öncesi) seviyelerinin uygun şekilde izlenerek, 15–20 µg/ml olmasının sağlanması oldukça önemlidir.^[6,7]

Ancak vankomisin yavaş bakterisid etkinliği, nefrotoksik yan etkisinin diğer ajanlara göre daha fazla olabilmesi ve MRSA bakteriyemilerinde yüksek vankomisin MIC (en düşük önleyici konsantrasyon) değeriyle (özellikle ≥ 2 µg/ml ise) vankomisin tedavi başarısızlığı arasında bağlantı olduğunu bildiren çalışmaların olması^[8,9] önemli dezavantajlarıdır ve yeni tedavi seçeneklerinin araştırılmasını gerekli kılmaktadır. Vankomisin tedavisinin bu kısıtlılıkları ve özellikle MIC değeri ≥ 2 µg/ml olan MRSA suşlarının neden olduğu bakteriyemilerde daptomisin daha etkili olabileceğinin bildirilmiş olması nedeniyle,^[8,9] daptomisin, sol kapak endokarditlerinde ruhsatlı olmamasına karşın, başta metisiline dirençli stafilokokların neden olduğu infektif endokarditlerin tedavisinde olmak üzere hem ülkemizde, hem de dünyada birçok ülkede yaygın olarak kullanılmaktadır.^[1]

Türk Kardiyoloji Arşivi'nin 2017/4'üncü sayısında da, Açar ve ark. tarafından yayımlanan "Sol Taraf Endokarditinde Daptomisin: Tek Merkez Deneyimi" isimli makalede,^[10] daptomisin kullanılmış sol kapak endokarditi saptanan 14 olgunun klinik ve laboratuvar özellikleri tartışılmıştır. Güncel rehberler daptomisini, metisiline dirençli, vankomisine tamamen duyarlı olan sol kalp stafilokok endokarditlerinin (vankomisin MIC değeri ≤ 2 µg/ml olanlarda) tedavisinde seçenek olarak önermektedir.^[6,7] Ancak vankomisine alternatif karşı orta derecede duyarlı veya dirençli (vankomisin MIC değeri ≥ 2 µg/ml) olan MRSA endokarditlerinin tedavisinde ise bir çok yazar ilk seçenek olarak daptomisin tedavisini önermektedir.^[8,9] Bu nedenle infektif endokardit etkeni olarak izole edilen MRSA suşlarında vankomisin MIC değeri mutlaka belirlenmelidir. Açar ve ark.nın^[10] çalışmasında da daptomisinle tedavi edilmiş sol kapak endokarditli 14 olgunun sekizinde (5'i KNMRS, 3'ü ise MRSA) metisiline dirençli stafilokokların neden olduğu infektif endokardit söz konusudur. Bu çalışmada değerlendirilmiş hastalardan etken olarak izole edilmiş stafilokok suşlarının tümünde vankomisin MIC değerinin bakılmış ve tedavinin bu bilgilere göre yönlendirilmiş olması çok sevindiricidir ve bu tür olguları takip eden tüm merkezler için örnek olmalıdır. Gerçekten de çalışmadaki hastalardan izole edilmiş 3 MRSA suşunun hepsinde vankomisin MIC değeri 2 µg/mL saptanmış olup, bu

hastalar, mevcut bilgilerle daptomisin tedavisinden en fazla yarar görmesi beklenen hastalardır.

Daptomisinle ilgili en önemli sorunlardan biri, özellikle endokardit gibi derin yerleşimli ve yüksek inokülmü enfeksiyonlarda olmak üzere, tedavi sırasında, yüksek dozlarda bile direnç gelişebilmesidir.^[2,11] Yukarıda bahsedilen randomize kontrollü çalışmada 6 hastada (%3) tedavi sırasında daptomisin direnci gelişmiş (MIC ≥ 2 µg/ml), daptomisinle mikrobiyolojik başarısızlık hızının standart tedaviden daha fazla olduğu belirlenmiştir. Bu hastaların tümünde cerrahi gerekmesine karşın çeşitli nedenlerle yapılamamıştır.^[2]

Tedavi sırasında daptomisin direnci gelişmesini engelleyebilmek için en çok üzerinde durulan konulardan biri daptomisin yüksek dozlarda kullanımı, diğeri ise daptomisin diğer antimikrobiklerle birlikte kullanımınıdır.

Daptomisin bakterisid etkinliği serum konsantrasyonunun artmasıyla doğru orantılı olduğu ve yüksek dozlarda yan etkilerinin çok artış göstermediği bildirildiği için, hem etkinliğini artırmak, hem de tedavi altında direnç gelişimini engelleyebilmek adına sol kapak endokarditlerinde yüksek doz kullanımı önerilmektedir. Sol kapak endokarditlerinde önerilen günlük daptomisin dozu Avrupa rehberinde 10 mg/kg, Amerikan rehberinde ise ≥ 8 mg/kg olmakla birlikte, bu önerilerin kanıt seviyeleri çok yüksek değildir.^[6,7,12] Bu rehberler yayımlandıktan sonra yapılmış bir derlemede, mevcut deneysel ve klinik veriler birlikte değerlendirilerek daptomisin dozları enfeksiyon türüne ve etkenin MIC değerine göre şu şekilde belirlenmiştir: Endokardit için, etkenin MIC değeri bilinmiyorsa veya >0.25 mg/L ise ≥ 10 mg/kg, MIC değeri ≤ 0.25 mg/L ise 6–10 mg/kg dozlarında verilmesi önerilmektedir.^[13]

Stafilokoklarda tedavi sırasında ortaya çıkan daptomisin direncinin önüne geçebilmek için üzerinde çalışılan bir diğer konu ise daptomisin diğer antimikrobiklerle birlikte kullanımınıdır. Daptomisin direnci, başta belli beta-laktam ajanlar olmak üzere bazı antibiyotiklere artmış duyarlılıkla sonuçlanabilmektedir (seesaw etkisi). Bu nedenle daptomisin diğer beta-laktamlarla (nafsilin, ampicilin, sefazolin, seftarolin, imipenem, meropenem vb) kombinasyonu, MRSA suşlarına karşı daha etkili bulunmuş, ek olarak daptomisine dirençli olan suşlarla gelişen deney-

sel *S. aureus* endokarditlerinde vejetasyonda bulunan bakterileri tek başına daptomisine nazaran çok daha fazla azaltmıştır. Belirtilen ajanlarla daptomisinin birlikte kullanımının, *in vivo* olarak da artmış etkinlikte olduğu gözlenmiştir. Daptomisinin seftarolin veya trimetoprim-sulfametaksazolle birlikte kullanımının MRSA endokarditli, özellikle tedaviye yanıtız olup kurtarma tedavisi yapılan olgularda olmak üzere başarılı olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Ancak MRSA endokarditlerinde daptomisinin rifampisin, gentamisin veya vankomisinle birlikte kullanımının, monoterapiye göre üstünlüğü gösterilememiştir ve bu tür kombinasyonlardan kaçınılmalıdır.^[12] Sonuç olarak, var olan güncel bilgiler ışığında, daptomisinin, başta MRSA olmak üzere stafilokoksik sol kapak endokarditlerinde, etkenin MIC değerine göre değişmekle birlikte en az 8 mg/kg dozda ve başka bir antimikrobiyal ajanla (kombinasyonda kullanılabilir) ülkemizde olan ajanlar sefazolin, ampisilin veya trimetoprim sulfametaksazoldür) birlikte kullanılması gereklidir.^[8,9,12]

Açar ve ark. çalışmasında daptomisinle tedavi edilmiş stafilokok endokarditli 14 olgunun dördünde metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) endokarditi sözkonusudur. Ancak MSSA endokarditlerinde daptomisin kullanımını gerektirecek durumlar oldukça sınırlıdır. Hem Avrupa ve hem de ABD rehberlerinde MSSA endokarditi tedavisinde ilk seçenek olarak anti-stafilokoksik penisilinler, seçenek olarak da sefazolin önerilmektedir.^[6,7] Ülkemizde anti-stafilokoksik penisilinler bulunmadığı için MSSA endokarditi tedavisinde ilk seçenek sefazolindir.^[14] Tedavide bu ajanların önerilmesinin en önemli nedenleri, anti-stafilokoksik penisilinlerin MSSA bakteriyemilerinde ve endokarditlerinde etkinliğinin iyi tanımlanmış ve vankomisinden daha fazla olduğunun gösterilmiş olması; MSSA bakteriyemilerinde nafsilin ve sefazolin tedavilerinin karşılaştırılmasıyla bu iki ajanının etkinliklerinin benzer ve sefazolin alan hastalarda yan etki sıklığının daha az olduğunun gösterilmesidir.^[14] MSSA endokarditlerinin tedavisinde daptomisinin anti-stafilokoksik penisilinlerden veya sefazolinden daha üstün olduğu konusunda bir veri bulunmamaktadır. Bu konuda yapılmış, yukarıda detayları verilmiş tek randomize kontrollü çalışmada, MSSA bakteriyemi ve endokarditlerinin tedavisinde antistafilokoksik penisilinlerle daptomisin karşılaştırılmış, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da anti-stafilokoksik penisilinler daptomisinden daha başarılı bulun-

muştur (%49'a karşılık %44).^[12] Daha sonra yapılmış ileriye dönük kohort çalışmasında da MSSA'ya bağlı sol kalp endokarditlerinde bakteriyeminin klirensi daptomisinle tedavi edilen grupta 6 gün sürerken, anti-stafilokoksik penisilinlerle tedavi edilen hastalarda ortalama 2 gün sürmüştür.^[3] Sonuç olarak MSSA endokarditlerinin tedavisinde, hem üstünlüğü gösterilemediği, hem anti-stafilokoksik penisilinler veya sefazolinle çok daha fazla deneyim olduğu, hem de daptomisin ve sefazolin arasında ciddi fiyat farkı bulunduğu için (günlük yaklaşık tedavi maliyeti sefazolinle 30 TL, daptomisinle 500 TL'dir) daptomisin kullanımını akılcı değildir ve bu nedenle de rehberlerde yer alamamıştır. Daptomisinin MSSA endokarditlerinde tek önerildiği durum penisiline alerjisi olan hastalardır: Penisiline alerjisi olan MSSA endokarditli hastalarda, vankomisin tedavisi, beta-laktamlardan daha kötü olduğu için kullanılmamalıdır. Stabil hastalarda öncelikle penisilin desensitizasyonu yapılması düşünülebilir. Ancak stabil olmayan hastalarda daptomisin uygun bir seçenek olarak kullanılabilir. Daptomisinin bu durumda kullanımında da, yukarıda belirtildiği gibi yüksek dozlar ve kombinasyon tedavisi yapılması önerilmektedir.^[6,7]

Gerek MRSA, gerekse MSSA endokarditlerinin tedavisinde, en az kullanılan antimikrobiyal ilaçlar kadar, enfeksiyonun kalpte ve kalp dışında sıklıkla neden olduğu apselerin, metastatik odakların hem öykü, fizik muayene, hem de görüntüleme yöntemleriyle araştırılması ve bulunması halinde uygun şekilde cerrahi olarak boşaltılması ve debridmanı da kritik öneme sahiptir. Genel olarak, duyarlı olduğu bilinen bir antimikrobiyal ilaçla tedavi edilmesine karşın, enfeksiyonu kontrol altına alınamayan *S. aureus* endokarditli olgularda ilk akla gelmesi gereken, antibiyotığın yetersizliği değil, antibiyotığın doku içine girişinin iyi olamayacağı cerrahi girişim gerektiren bir apse odağının varlığı olmalıdır.^[6,7,12]

Daptomisinin MSS enfeksiyonlarındaki etkinliği konusunda yeterli veri olmadığı için, beyin apselerinin eşlik ettiği stafilokok endokarditlerinde, etken MRSA ise vankomisinle, MSSA ise sefazolin+vankomisinle tedavi yapılmalıdır.^[6,7]

Daptomisin pulmoner surfaktanla inaktive olduğu için pnömonilerde kullanımı önerilmemektedir. Sağ kapak endokarditlerinde ortaya çıkabilen septik pulmoner embolilerin tedavisinde etkili olabileceği bildirilmekle birlikte, akciğer odağının tedavisinde ba-

şarısızlık olabileceği de akılda tutulmalıdır.^[15]

Açar ve ark.nın^[10] çalışmasında daptomisin kullanılan 5 hastada MRKNS'ler etkindir. İnfektif endokardite neden olan koagülaz negatif stafilocokların %70'den fazlası metisiline dirençlidir. Bu nedenle tedavi seçenekleri vankomisin ve daptomisinidir. Avrupa rehberi, MRKNS'ların neden olduğu endokarditlerde, MRSA'yla aynı şekilde tedavi önerirken, ABD rehberi daptomisine yer vermemiş, sadece vankomisini önermiştir.^[6,7] Bunun en önemli nedeni ise MRKNS'lerle bağlı sol kalp endokarditlerinde daptomisinin etkili olduğunu gösteren yeterli çalışma olmaması, var olan verilerin geriye dönük gözlemsel çalışmalardan kaynaklanmasıdır.^[4,5] MRKNS endokarditlerinde de MRSA endokarditlerinin tedavisindekine benzer yaklaşımlarda bulunulması akılcı olacaktır. Ancak bu çalışmada yer alan MRKNS endokarditli hastalarda daptomisinden önce teikoplaninle tedavi yapıldığı görülmüştür. Araştırmacılar, kullandıkları teikoplanin dozunu belirtmemiş olmakla birlikte, teikoplaninin, stafilocok endokarditi olan hastalarda rutin kullanımındaki dozlarıyla sıklıkla tedavi başarısızlıkları gözleendiği için, bu olgularda kullanılmaması gerektiği bildirilmektedir.^[14]

Açar ve ark.nın^[10] çalışmasında bir ampisiline dirençli enterokok endokarditinde de daptomisin tedavisine geçildiği görülmüştür. Enterokok endokarditlerinde daptomisinin yeri, stafilocok endokarditlerindekienden daha sınırlıdır. Enterokokların daptomisin MIC değerleri stafilocok ve streptokok türlerinin MIC değerlerine göre daha yüksektir ve tedavi sırasında direnç gelişme riski, stafilocoklardan çok daha fazla olabilmektedir. *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium*'a bağlı enfeksiyonların tedavisi sırasında, daptomisine direnç geliştiğini bildiren olgu sunumları vardır. Bu nedenle ampisiline veya vankomisin veya teikoplanine duyarlı olan enterokok endokarditlerinin tedavisinde daptomisin kullanılmamalıdır. Aminoglikozidlere dirençli enterokok endokarditlerinde günümüzde rehberlerin tümünde ampisilin+seftriakson kombinasyonu önerilmektedir; penisiline dirençli olan türlerin neden olduğu endokarditlerde ise ilk seçenek vankomisin veya teikoplanindir.^[6,7,14,16,17] Daptomisin ise sadece hem penisiline, hem de vankomisin ve teikoplanine dirençli olan enterokokların (VRE) neden olduğu infektif endokarditlerin tedavisinde tedavi seçeneği olarak önerilmekte, bu durumda da yüksek dozda (örn., 8 - 12 mg/kg/gün)

ve kombinasyon halinde (ampisilin veya gentamisinle) kullanılması gerektiği bildirilmektedir.^[6,7,14,16,17]

Son olarak, Açar ve ark.nın^[10] çalışmasında etkeni belli olmayan bir doğal kapak endokarditli olguda da daptomisin tedavisi verilmiştir. Son yıllarda Avrupa ve ABD'de olduğu gibi ülkemizde de tüm endokarditler birlikte değerlendirildiğinde *S. aureus* en sık izole edilen etkindir. Ancak ülkemizde doğal kapak endokarditlerinde, bu ülkelerden farklı olarak halen viridans streptokoklar en sık tanımlanan etkenlerdir.^[18] Bu nedenle etkeni bilinmeyen doğal kapak endokarditlerinde, özellikle sağlık bakımıyla ilişkili enfeksiyon söz konusu değilse öncelikle viridans streptokoklar hedeflenmeli ve ampirik tedavide penisilin G, MSSA'nın da kapsanması istendiğinde ise ampisilinsulbaktam düşünülmelidir.^[14] Enteroklardakine benzer şekilde viridans streptokoklarda da, daptomisin uygulanan duyarlı suşların %25'inden fazlasında hızla yüksek düzeyde daptomisin direnci geliştiği bildirildiği için,^[19] streptokok endokarditlerinde de halen güvenilirlik ve etkinliği yeterli olan penisilin G'nin ilk tercih olması, penisiline dirençli olan suşlarda ise vankomisin ve teikoplaninin tercih edilmesi gerekmektedir.^[6,7,14,17]

Sonuç olarak, günümüzde daptomisinin sol kapak endokarditlerindeki en önemli yeri, vankomisin MIC değeri ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$ belirlenmiş MRSA endokarditlerindedir. Vankomisine tam duyarlılığı olan hem MRSA hem de MRKNS suşlarının neden olduğu endokarditlerde ilk seçenek vankomisin olmakla birlikte, vankomisinin nefrotoksisite riskinin yüksek olduğu hastalarda (altta yatan böbrek hastalığı olanlar, yaşlılar vb) seçenek olarak daptomisin de kullanılabilir. Daptomisinle tedavi edilecek sol kapak stafilocok endokarditlerinde daptomisin MIC değeri belirlenmeli ve bu değere uygun gelen, yukarıda belirtilmiş yüksek dozlarda (>8-10 mg/kg/gün) ve diğer antibiyotiklerle birlikte kullanılmalıdır. Metisiline duyarlı olan stafilocok endokarditlerinde ise ilk seçenek sefazolindir. Daptomisin MSSA endokarditlerinde sadece penisiline aşırı duyarlılık olması halinde dikkate alınmalıdır. Daptomisin, enterokok ve viridans streptokok endokarditlerinde sadece, penisiline, ampisiline, vankomisine ve teikoplanine dirençli bir suşla enfeksiyon olması halinde akla gelmeli ve mutlaka enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu ile birlikte yüksek doz ve diğer antimikrobiklerle birlikte kullanılmalıdır.

İlgi çakışması (conflict of interest): *Bildirilmemiştir.*

KAYNAKLAR

- Fowler VG, Scheld WM, Bayer AS. Endocarditis and intravascular infections. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. p. 990–1028.
- Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, et al; S. aureus Endocarditis and Bacteremia Study Group. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006;355:653–65.
- Carugati M, Bayer AS, Miró JM, Park LP, Guimarães AC, Skoutelis A, et al; International Collaboration on Endocarditis. High-dose daptomycin therapy for left-sided infective endocarditis: a prospective study from the international collaboration on endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:6213–22.
- Dohmen PM, Guleri A, Capone A, Utili R, Seaton RA, González-Ramallo VJ, et al. Daptomycin for the treatment of infective endocarditis: results from a European registry. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:936–42.
- Kullar R, Casapao AM, Davis SL, Levine DP, Zhao JJ, Crank CW, et al. A multicentre evaluation of the effectiveness and safety of high-dose daptomycin for the treatment of infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:2921–6.
- Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al; American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2015;132:1435–86.
- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 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). *Eur Heart J* 2015;36:3075–128.
- Van Hal SJ, Lodise TP, Paterson DL. The clinical significance of vancomycin minimum inhibitory concentration in *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012;54:755–71.
- Moore CL, Osaki-Kiyan P, Haque NZ, Perri MB, Donabedian S, Zervos MJ. Daptomycin versus vancomycin for bloodstream infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a high vancomycin minimum inhibitory concentration: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2012;54:51–8.
- Açar B, Tezer Tekçe Y, Yayla Ç, Ünal S, Ertem AG, Şentürk B, et al. Daptomycin in left-sided endocarditis: A single center experience. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2017;45:310–5.
- Gasch O, Camoez M, Domínguez MA, Padilla B, Pintado V, Almirante B, et al; REIPI/GEIH study groups. Emergence of resistance to daptomycin in a cohort of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* persistent bacteraemia treated with daptomycin. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:568–71.
- Holubar M, Meng L, Deresinski S. Bacteremia due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: New Therapeutic Approaches. *Infect Dis Clin North Am* 2016;30:491–507.
- Senneville E, Caillon J, Calvet B, Jehl F. Towards a definition of daptomycin optimal dose: Lessons learned from experimental and clinical data. *Int J Antimicrob Agents* 2016;47:12–9.
- Şimşek-Yavuz S. Infective Endocarditis: An Update. *Klimik Dergisi* 2015;28:46–67.
- Zainah H, Zervos M, Stephane W, Chamas Alhelio S, Alkhoury G, Weinmann A. Daptomycin Failure for Treatment of Pulmonary Septic Emboli in Native Tricuspid and Mitral Valve Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Endocarditis. *Case Rep Infect Dis* 2013;2013:653582.
- Arias CA, Murray BE. Emergence and management of drug-resistant enterococcal infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008;6:637–55.
- Gould FK, Denning DW, Elliott TS, Foweraker J, Perry JD, Prendergast BD, et al; Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:269–89.
- Şimşek-Yavuz S, Şensoy A, Kaşıkçıoğlu H, Çeken S, Deniz D, Yavuz A, et al. Infective endocarditis in Turkey: aetiology, clinical features, and analysis of risk factors for mortality in 325 cases. *Int J Infect Dis* 2015;30:106–14.
- García-de-la-Mària C, Pericas JM, Del Río A, Castañeda X, Vila-Farrés X, Armero Y, et al; Hospital Clinic Experimental Endocarditis Study Group. Early in vitro and in vivo development of high-level daptomycin resistance is common in mitis group *Streptococci* after exposure to daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:2319–25.