

Sol taraflı endokarditte daptomisin: Tek merkez deneyimi

Daptomycin in left-sided endocarditis: A single center experience

Dr. Burak Açar,¹ Dr. Yasemin Tezer Tekçe,² Dr. Çağrı Yayla,¹ Dr. Sefa Ünal,¹
Dr. Ahmet Göktuğ Ertem,¹ Dr. Bihter Şentürk,³ Dr. Özlem Özcan Çelebi,¹ Dr. Sinan Aydoğdu¹

¹Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara

²Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Ankara

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Amaç: Enfektif endokardit, tedavi yaklaşımlarındaki gelişmelere rağmen, yüksek mortalite ve morbidite oranları ile seyretmektedir. Antibiyotik tedavisine dirençli suşların gelişmesiyle beraber, standart antibiyotik rejimleri dışında yeni ajanların etkinliğine yönelik araştırmalar devam etmektedir. Bu ajanlardan biri olan daptomisin stafilkokok bakteriyemisi ve sağ taraflı endokardit tedavisi için onay almıştır. Bu çalışmada, sol taraflı enfektif endokardit hastalarında daptomisinin etkinliği geriye dönük olarak araştırılmıştır.

Yöntemler: Çalışmaya, Duke kriterlerine göre sol taraflı enfektif endokardit tanısı olarak daptomisin tedavisi verilmiş 14 hasta (ortalama yaş 50.9±16.5; dağılım 24–70 yıl) dahil edildi. Sonlanım noktaları klinik iyileşme, mikrobiyolojik eradikasyon ve hastane içi ölüm olarak belirlendi.

Bulgular: On üç hastada (%92.8) kan kültürü pozitif ve bir hasta dışında tümünde stafilkokoklar izole edildi (%92.3). Daptomisin 6 veya 8 mg/kg/gün dozunda ortalama 40.6±4.4 gün süreyle monoterapi olarak uygulandı. Klinik iyileşme oranı %71.4 mikrobiyolojik eradikasyon oranı ise %85.7 idi. Klinik iyileşme süresi ortalama 8.7±3.2 gün, mikrobiyolojik eradikasyon süresi ise ortalama 11.1±3.6 gün sürdü. Altı hastada ilaca bağlı yan etkiler tespit edildi, ancak hastalarda ilacı bırakma gerekliliği olmadı. On hasta komplikasyonsuz olarak iyileşti. İki hasta tedavi devam ederken kalp yetersizliği ve çoklu organ yetersizliğine bağlı olarak kaybedilirken, iki hasta da erken kardiyak cerrahi gerekliliği nedeniyle ameliyat edildi, ancak ameliyat sonrası erken dönemde kaybedildi.

Sonuç: Sol taraflı enfektif endokardit olgularında daptomisin etkinlik ve güvenilirlik açısından standart antibiyotik tedavisine alternatif olabilir.

ABSTRACT

Objective: Infective endocarditis (IE) carries a high risk of cardiac morbidity and mortality, despite advances in the contemporary armamentarium. Along with the development of antibiotic resistant strains, research focusing on the efficacy of novel agents other than standard antibiotic regimens continues. Daptomycin, one of these antibiotics, is approved for the treatment of *Staphylococcus bacteremia* and right-sided endocarditis. This retrospective study was an investigation of the effectiveness of daptomycin in patients with left-sided IE.

Methods: Fourteen patients (mean age 50.9±16.5; range 24 to 70 years) with the diagnosis of left-sided IE based on modified Duke criteria received daptomycin as monotherapy. Outcome was evaluated according to clinical improvement, microbiological eradication, and in-hospital mortality.

Results: Blood culture was positive in 13 patients (92.8%) and staphylococci were isolated in all but 1 patient (92.3%). Daptomycin was administered as monotherapy at a dose of 6 or 8 mg/kg/day for mean of 40.6±4.4 days. Clinical recovery rate was 71.4% and microbiological eradication rate was 85.7%. Mean duration of clinical recovery was 8.7±3.2 days and duration of microbiological eradication was 11.1±3.6 days. Side effects developed in 6 patients, but drug discontinuation was not required in any patient. Ten patients improved without complications. Two patients were lost due to heart failure and multiple-organ failure while treatment was continuing, and 2 patients died in early cardiac postoperative period.

Conclusion: Daptomycin is an effective and safe alternative to standard antibiotic therapy for the treatment of left-sided IE.

Geliş tarihi: 26.10.2016 Kabul tarihi: 14.03.2017

Yazışma adresi: Dr. Çağrı Yayla. Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Turkey.

Tel: +90 312 - 306 10 00 e-posta: cagriyayla@gmail.com

© 2017 Türk Kardiyoloji Derneği



Kardiyovasküler hastalıklar ve antibiyotik tedavilerindeki hızlı gelişmelere rağmen enfektif endokarditin (EE) hastane içi mortalite oranı halen %16 ile %28 arasında değişmektedir.^[1,2] Enfektif endokardit hastalarında en sık tespit edilen ajanlar %80 oranında gram pozitif bakteriler, gram pozitif ajanlar arasında en sık izole edilen mikroorganizma ise *Staphylococcus aureus*'dur.^[3] *S. aureus*'u viridans streptokoklar ve koagülaz negatif stafilokoklar takip etmektedir.^[3,4] Stafilokoklara bağlı gelişen hem doğal, hem de protez kapak endokarditinin tedavisinde etkinliği ve güvenilirliği klinik çalışmalarla ispatlanan klasik antibiyotik ajanlar beta-laktamlar, rifampisin, gentamisin ve vankomisindir.^[5] Ancak, bu tedavilere dirençli suşlar sıklıkla izole edilmekte ve bu durum tedavi başarısını azaltmaktadır. Enfektif endokardit tedavisinde etkinliği araştırılmakta olan nispeten yeni ajanlardan biri daptomisindir. Daptomisin gram pozitif bakterilere karşı etki gösteren doz bağımlı lipopeptid bir antibiyotiktir. *S. aureus* bakteriyemisi ile sağ tarafı EE olgularında kullanımı onaylanan daptomisin önerilen dozu ilk yıllarda 6 mg/kg/gün, 2015 ESC EE kılavuzunda ise ≥ 10 mg/kg/gündür.^[5-7]

Bu çalışmanın amacı, daptomisin sol tarafı EE'deki etkinliğinin geriye dönük olarak değerlendirilmesidir.

YÖNTEMLER

Çalışmaya Mayıs 2010 ve Mayıs 2012 tarihleri arasında Ankara Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi'nde modifiye Duke kriterlerine göre sol tarafı EE tanısıyla hastaneye yatırılan ve daptomisin monoterapisi uygulanan 14 hasta alındı. Hastaların tıbbi bilgilerine hasta arşiv dosyasından ve hastalarla Mayıs 2010–2012 tarihleri arasında yapılan telefon görüşmelerinden ulaşıldı.

Kan kültürleri için venöz kan örnekleri EE tanısında önerilen şekilde alındı ve otomatik kültür sistemlerine (BacT/ALERT 3D BioMerieux, France) ekildi. Kültürden izole edilen bakterilerin antimikrobiyal duyarlılıkları VITEK 2 otomatik sistem ile ölçüldü (BioMerieux, France).

Akut ve ciddi EE ampirik tedavisinde; toplum kaynaklı, doğal kapak ya da geç protez kapak endokarditi ise, bilinen metisine duyarlı *S. aureus* (MSSA) ya da metisine dirençli *S. aureus* (MRSA) kolonizasyonu yoksa, ilaç etkileşimi, böbrek ve karaciğer işlevleri

de göz önüne alınarak ampisilin gentamisin kombinasyonu, erken protez kapak EE

ya da sağlık bakımı ilişkili etken ile gelişmiş endokardit düşünülüyorsa ampirik tedavide glikopeptidli kombinasyonlar tercih edildi. Antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre gerektiğinde tedavi değiştirildi.

Protez kapak endokarditi ve kültürde *S. aureus* üremesi olup minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) değeri >1 mg/L olanlarda antimikrobiyal seçimi daptomisin lehine planlandı. Daptomisin 6–8 mg/kg/gün dozunda ve 30 dakikalık infüzyon şeklinde uygulandı. Transtorasik ekokardiyografi (TTE) bulgularının ciddiyetine göre, bazı hastalarda hızlı bakterisidal özelliği, vejetasyona geçiş kapasitesi ve biyofilm etkinliği nedeniyle 8 mg/kg/gün dozunda verildi. Kan kültüründe *S. aureus* üremesi olup, bakteriyemi ön tanısı ile daptomisin başlanan hastalarda, TTE ve transözofajiyal ekokardiyografi bulguları ile EE desteklenip modifiye Duke kriterleri sağlandığı zaman, klinik iyileşme görülen hastalarda tedaviye devam edildi.

Hastalar ishal, döküntü, baş dönmesi, hipotansiyon ve en önemli yan etki olan miyopati açısından izlendi. Kas güçsüzlüğü, kas ağrısı, parestezi veya paralizisi açısından semptomu olan hastalarda kreatin kinaz düzeyi ölçüldü. Böbrek işlevleri 48 saatte bir kontrol edildi. Kreatinin fosfokinaz değerleri 5 kat artan hastalarda klinik bulgular mevcut ise, 10 kat artışta klinik bulgular olmasa da daptomisin kesilmesi planlandı.

Sonuçlar “klinik düzelme”, “mikrobiyolojik eradikasyon” ve “hastane içi mortalite” şeklinde değerlendirildi. “Klinik düzelme” klinik belirti ve bulguların iyileşmesi, “mikrobiyolojik eradikasyon” tedavi başladıktan sonra alınan kan kültürlerinin negatif olması şeklinde tanımlandı.

İstatistiksel analiz

Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Bu değerlendirme için IBM SPSS yazılımı kullanıldı (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

Kısaltmalar:

EE	Enfektif endokardit
MİK	Minimum inhibisyon konsantrasyonu
MRSA	Metisine dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
TTE	Transtorasik ekokardiyografi

BULGULAR

Çalışmaya 14 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 50.9 ± 16.5 (dağılım, 24–70 yıl) idi ve %71.4’ü erkekti. Hastaların temel klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları Tablo 1’de özetlenmiştir. On üç hastada kan kültürü pozitif saptandı ve en sık stafilokoklar izole edildi (%92.9). Hastaların ilk tedavi rejimlerinde iki hastada teikoplanin, iki hastada sefazolin, beş hastada vankomisin, bir hastada ampisilin-gentamisin kombinasyonu ve dört hastada daptomisin kullanıldı. Başlangıç tedavisinde dört hastada daptomisin tercih edilmesinin nedeni, diğer ajanların MİK değerlerinin yüksek olması veya kreatinin yüksekliği nedeniyle kullanılamamaları idi. Yedi hastada persistan enfeksiyon, iki hastada ilaç yan etkisi, bir hastada da kültürde üreme olmamasına rağmen klinik kötüleşme gözlenmesi nedeniyle başlangıç rejimindeki antibiyotikten daptomisine geçildi.

Daptomisin 10 hastada 6 mg/kg, dört hastada ise 8 mg/kg dozunda, ortalama 40.6 ± 4.4 gün süresince kullanıldı. Altı hastada daptomisine bağlı serum kreatinin fosfokinaz yüksekliği, serum kreatinin yüksekliği, miyopati, periferik nöropati, kabızlık ve kusma gibi yan etkiler gözlenmesine rağmen, bu olguların hiçbirinde daptomisin tedavisine ara verilmesine gerek olmadı ve tedavi bitiminde yan etkiler düzeldi.

On hasta tedavi bitiminde komplikasyonsuz olarak taburcu edildi. Klinik iyileşme oranı %71.4 mikrobiyolojik eradikasyon oranı ise %85.7 idi. Klinik iyileşme süresi ortalama 8.7 ± 3.2 gün, mikrobiyolojik eradikasyon süresi ise ortalama 11.1 ± 3.6 gün sürdü. Daptomisin 8 mg/kg dozunda kullanıldığı dört olguda ölüm veya ciddi yan etki gözlenmedi.

Dört hastada tedaviye rağmen kalp kapağı işlev bozukluğu ve buna bağlı kötüleşen kalp yetersizliği nedeniyle erken kalp cerrahisi uygulandı. Bu hastaların ikisi ameliyat sonrası erken dönemde kaybedilirken, ameliyata verilmeden tıbbi tedavisi devam eden iki hasta kötüleşen kalp yetersizliği ve çoklu organ yetersizliği nedeniyle kaybedildi (Tablo 2).

TARTIŞMA

Sol taraf EE tedavisinde son yıllarda vankomisin ve rifampisin yaygın şekilde kullanılmaya başlanmış, ancak hem yan etki profilleri hem de *S. aureus*’un MİK değerlerinde artış olması bu ajanların kullanı-

Tablo 1. Hastaların demografik, klinik özellikleri ve ekokardiyografik bulguları

	n	%	Ort.±SS
Hasta sayısı	14	100	
Yaş (yıl)			50.9±16.5
Erkek cinsiyet	10	71.4	
Eşlik eden hastalıklar	12	85.7	
Diabetes mellitus	3	21.4	
Kronik böbrek hastalığı	6	42.9	
Kronik akciğer hastalığı	3	21.4	
Altta yatan kalp hastalığı	13	92.9	
Protez kapak	6	42.9	
Romatizmal kalp hastalığı	7	50	
Fizik muayene bulguları			
Ateş	10	71.4	
Splenomegali	9	64.3	
Çomaklaşma	7	50	
Osler nodülleri	2	14.3	
Laboratuvar bulguları			
Sedimentasyon hızı ≥ 50 mm/h	13	92.9	
Beyaz küre $\geq 10,000/\text{mm}^3$	11	78.6	
Serum kreatinin ≥ 2 mg/L	6	42.9	
Ekokardiyografik bulgular			
Vejetasyon büyüklüğü			
<10 mm	4	28.6	
10–15 mm	8	57.1	
>15 mm	2	14.3	
Vejetasyon hareketliliği			
Hareketsiz	1	7.1	
Az	9	64.3	
Orta	3	21.4	
Ciddi (prolabe oluyor)	1	7.1	
Ciddi kapak yetersizliği	4	28.6	
Kardiyak apse	5	35.7	
Klinik olay			
Nörolojik komplikasyon	2	14.3	
Erken kalp cerrahisi	4	28.5	

Ort.: Ortalama; SS: Standart sapma.

mını sınırlamaya başlamıştır.^[8] İlaça bağlı yan etkiler ve yüksek MİK değerleri tedavi başarısızlığı ve mortalite ile ilişkilidir.^[9,10] Özellikle vankomisin nefrotoksik etkisinin ortaya çıktığı olgularda etkili ve güvenilir bir alternatif ajana geçme zorunluluğu vardır. Çalışma bulgularımız böyle bir durumda dapto-

Tablo 2. Klinik özellikler, izole edilen mikroorganizmalar, MIK değerleri, antimikrobiyal tedavi ve tedavi sonuçları

Hasta No	Cinsiyet	Yaş	Kapak	Vejetasyon boyutu (mm)	Kapak tipi	Kan kültürü	Daptomisin MIK değeri (µg/mL)	Vankomisin MIK değeri (µg/mL)	Başlangıç antibiyotik tedavisi (süre, gün)	Doz ve daptomisin tedavi süresi (gün)	Tedavi sonucu
1	Erkek	65	MV	12	NV	MRCoNS	<0.5	1	Teikoplanin (5)	6 mg/kg/gün (20)	Ölüm
2	Erkek	69	MV	8	NV	MRCoNS	<0.5	1	Teikoplanin (4)	6 mg/kg/gün (42)	İyileşme
3	Erkek	43	MV	12	NV	MSSA	<0.5	1	Sefazolin (5)	6 mg/kg/gün (42)	İyileşme
4	Erkek	45	MV	20	NV	-	-	-	Vankomisin (7)	6 mg/kg/gün (25)	Ölüm
5	Kadın	69	MV	14	NV	MRSA	<0.5	2	Vankomisin (7)	6 mg/kg/gün (42)	İyileşme
6	Erkek	24	MV	14	NV	ARE	<0.5	<1	Amp+Genta (7)	6 mg/kg/gün (28)	İyileşme
7	Erkek	38	AV	15	PV	MSSA	<0.5	<1	Sefazolin (5)	6 mg/kg/gün (22)	Ölüm
8	Erkek	55	MV	8	PV	MSSA	<0.5	<1	Daptomisin	6 mg/kg/gün (42)	İyileşme
9	Erkek	45	AV	9	PV	MRCoNS	<0.5	2	Daptomisin	8 mg/kg/gün (42)	İyileşme
10	Erkek	64	MV	11	PV	MRSA	<0.5	2	Vankomisin (7)	6 mg/kg/gün (42)	İyileşme
11	Kadın	36	AV	9	PV	MRSA	<0.5	2	Vankomisin (5)	8 mg/kg/gün (42)	İyileşme
12	Kadın	65	AV	18	PV	MSSA	<0.5	<1	Daptomisin	8 mg/kg/gün (42)	İyileşme
13	Erkek	25	MV	12	PV	MRCoNS	<0.5	<1	Vankomisin (7)	8 mg/kg/gün (42)	İyileşme
14	Kadın	70	MV	14	PV	MRCoNS	<0.5	<1	Daptomisin	6 mg/kg/gün (14)	Ölüm

MIK: Minimum inhibisyon konsantrasyonu; MV: Mitral kapak; AV: Aortik kapak; NV: Doğal kapak; PV: Protez kapak; MRCoNS: Metisilin-dirençli koagulaz negatif stafilokok; MSSA: metisilin duyarlı *Stafylokokus aureus*; MRSA: Metisilin dirençli *Stafylokokus aureus*; ARE: Ampisilin dirençli enterococcus.

misinin iyi bir alternatif olabileceğini düşündürmektedir. Kaya ve ark.nın^[11] yaptığı bir çalışmada EE olgularında vankomisinden daptomisine geçişin en önemli sebebi vankomisine bağlı yan etkiler olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise daptomisine geçişin en önemli nedeni diğer ajanlarla tedaviye yanıt alınmaması idi.

Daptomisin, *S. aureus* bakteriye-misi ve *S. aureus*'a bağlı sağ taraf EE olgularının tedavisinde Avrupa Tıp Ajansı (EMA) ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı almıştır.^[12] Geçmiş yıllardaki çalışmalar, daptomisinin stafilokok nedenli EE tedavisinde beta laktam ve vankomisin kadar etkili olduğu göstermiştir.^[13] Çok merkezli geriye dönük bir çalışmada yüksek doz (≥ 8 mg/kg/gün) daptomisin, MRSA ve vankomisine dirençli enterokok hastalarında (VRE) kortarıcı tedavide başarılı bulunmuş, ancak bu çalışmalarda olguların %61'ini sağ tarafı EE hastaları oluşturmuştur.^[14] İspanya'da *S. aureus* endokarditinde yapılan bir çalışmada, ilk tercih olarak 6–8 mg/kg/gün dozlarında daptomisin kullanımının standart antibiyotik tedavisine göre daha etkili olduğu gösterilmiştir.^[15] Çoğunluğunu MRSA olgularının oluşturduğu ve daptomisinin 6 mg/kg/gün dozunda kullanıldığı bir diğer çalışmada, daptomisinin sol tarafı EE tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir.^[13] Sol tarafı EE ile ilgili bir kohort çalışmasında, tedavisi zor hastalarda günlük ortalama 9.2 mg/kg dozunda daptomisin kabul edilebilir bir etkinlik sağlamıştır.^[16] Yakın zamanda gram pozitif bakteriler üzerinde daptomisinin etkisi ile ilgili bir çalışmada, daptomisin oldukça etkin bulunmuş ve kısa süreli (iki dakikalık) infüzyonlarda belirgin yan etki gözlenmediği bildirilmiştir (DAPTODOM çalışması).^[17]

Avrupa Kubisin kayıt çalışması

(EUCORE) 30 ay boyunca sekiz Avrupa kentinde yürütülmüş ve 1127 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.^[18] Bu çalışmada daptomisin'in *S. aureus* endokarditindeki tedavi başarısı oranı (tamamen veya kısmi iyileşme) %81 olarak bildirilmiştir.^[19] 2016 yılında yayımlanan EUROCORE ve CORE kayıtlarının değerlendirildiği gerçek yaşam meta-analizinde daptomisin'in EE tedavisinde başarı oranı %75.4 olarak hesaplanmıştır.^[20] Bu meta-analizde daptomisin'in EE'de yüksek dozlarda (>6 mg/kg/gün) etkinliğinin ve başarısının arttığı ve ciddi yan etkilere veya toksisiteye neden olmadığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızdaki klinik iyileşme başarı oranı yaklaşık %71 olup, yukarıdaki oranlara yakındır. Çalışmalar daptomisin'in özellikle vankomisin için yüksek MİK değerlerine sahip hastalarda etkili olduğunu ve sağkalım oranının daha yüksek olduğunu göstermiştir.^[14,21,22] Bu çalışmada da MİK değeri ≥ 1 mg/L olan yedi olgunun altısında (%85.7) iyileşme sağlanmış, MİK değeri <1 mg/L olan altı hastada ise iyileşme hafifçe daha az (6 hasta, %66.6) gerçekleşmiştir.

Daptomisin'in EE'de etkin doz aralığı halen tartışmalıdır. Hem sağ taraflı EE, hem de sol taraflı EE hastalarında başarılı sonuçlar genelde 8 mg/kg/gün üzerinde elde edilmektedir. Durante-Mangoni ve ark.^[23] çalışmasında ciddi komorbiditelerin eşlik ettiği 102 EE hastasına ortalama 8.2 mg/kg/gün dozunda daptomisin uygulanmış ve hastalar yan etkiler açısından değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda ciddi komorbiditesi olan hastalarda da daptomisin tedavisinin etkili ve güvenli olduğu bildirilmiştir. Böbrek ve karaciğer işlevlerinde ciddi bozulma izlenmese de, hastaların %15'inde eozinofil saptanmıştır. Bu hastaların üçünde interstisyel eozinofilik pnömoni görülmesi üzerine yüksek doz daptomisin verilen hastalarda eozinofil düzeylerinin izlenmesi önerilmiştir. Aort kapak endokarditi modelinin oluşturulduğu tavşanlar üzerinde yapılan bir çalışmada 18 mg/kg/gün kullanılan daptomisin (insan eşdeğer dozu 10 mg/kg/gün) vejetasyon boyutunda kontrollere göre anlamlı azalma sağladığı gösterilmiştir.^[24] Bu bulgular sol taraflı EE'de daptomisin'in yüksek dozlarda daha etkili olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim, 2015 ESC kılavuzu daptomisin'in en az 10 mg/kg/gün veya üzerinde tek doz şeklinde ve direnç gelişimini engellemek için kombine edilerek kullanılmasını önermiştir.^[5] Çalışmamızda daptomisin, o dönemdeki olgu serilerine ve çalışmalara dayanarak 6–8 mg/kg/gün dozunda ve monoterapi olarak verilmiştir. Buna karşılık tedavi

başarı oranı kabul edilebilir düzeydedir. Ayrıca daptomisin tedavisine yanıtın hızlı olduğu, klinik iyileşme ve mikrobiyolojik eradikasyon süresinin kısa olduğu görülmüştür. Daptomisin olguların yarıya yakınında (%42.8) yan etki oluşturduysa da, tedaviye devam edilebilmiş ve yan etkilere bağlı mortalite veya morbidite ortaya çıkmamıştır.

Hastane içi ölüm dört olguda (%28.5) gerçekleşmiştir. Ölen hastaların ikisi erken cerrahi gerekliliği nedeniyle opere edilen, diğer ikisi ise tıbbi tedavisi devam ederken kötüleşen kalp yetersizliği ve çoklu organ yetersizliği ile kaybedilen olgulardır. Çeşitli çalışmalarda EE'ye bağlı hastane içi ölüm oranı %15 ile 30 arasında değişmektedir.^[5] Çalışmamızdaki %28.5'lik ölüm oranı biraz yüksek görünse de, olgu grubunun oldukça yüksek riskli hastalardan oluşması (tamama yakını stafilokok endokarditi, 6'sı protez kapak endokarditi, 10'u vejetasyon boyutu >10 mm ve 5'i perianüler apse teşhis edilen hastalar) bu oranı açıklayabilir.

Sonuçlarımız gram pozitif bakterilere bağlı sol taraflı EE'de daptomisin kullanımını desteklemekle birlikte, hasta sayısının az olması ve geriye dönük yöntemi çalışmamızın en önemli sınırlılıklarıdır. Daha geniş ölçekli ve randomize çalışmalar daptomisin'in sol kalp endokarditinde kullanımına ışık tutacaktır.

İlgi çakışması (conflict of interest): Yoktur.

KAYNAKLAR

1. Leone S, Ravasio V, Durante-Mangoni E, Crapis M, Carosi G, Scotton PG, et al. Epidemiology, characteristics, and outcome of infective endocarditis in Italy: the Italian Study on Endocarditis. *Infection* 2012;40:527–35. [CrossRef]
2. Sucu M, Davutoglu V, Ozer O, Aksoy M. Epidemiological, clinical and microbiological profile of infective endocarditis in a tertiary hospital in the South-East Anatolia Region. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2010;38:107–11.
3. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miro JM, Fowler VG, Jr., Bayer AS, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the international collaboration on endocarditis-prospective cohort study. *Arch Intern Med* 2009;169:463–73. [CrossRef]
4. Sucu N, Koksall I, Yilmaz G, Aydın K, Caylan R, Aktoz Boz G. Liver abscess and infective endocarditis cases caused by *Ruminococcus productus*. *Mikrobiyol Bul* 2006;40:389–95.
5. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Kardiol Pol* 2015;73:963–1027.

6. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Bolger AF, Levison ME, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the committee on rheumatic fever, endocarditis, and kawasaki disease, council on cardiovascular disease in the young, and the councils on clinical cardiology, stroke, and cardiovascular surgery and anesthesia, american heart association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005;111:394–434. [CrossRef]
7. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the task force on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis of the european society of cardiology (ESC). Endorsed by the european society of clinical microbiology and infectious diseases (ESCMID) and the international society of chemotherapy (ISC) for infection and cancer. *Eur Heart J* 2009;30:2369–413. [CrossRef]
8. Wang G, Hindler JF, Ward KW, Bruckner DA. Increased vancomycin MICs for *Staphylococcus aureus* clinical isolates from a university hospital during a 5-year period. *J Clin Microbiol* 2006;44:3883–6. [CrossRef]
9. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med* 2006;166:2138–44. [CrossRef]
10. Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, Forrest A, Moellering RC, Eliopoulos GM. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Clin Microbiol* 2004;42:2398–402. [CrossRef]
11. Kaya S, Yilmaz G, Kalkan A, Ertunc B, Koksall I. Treatment of Gram-positive left-sided infective endocarditis with daptomycin. *J Infect Chemother* 2013;19:698–702. [CrossRef]
12. Marc F, Esquirol C, Papy E, Longuet P, Armand-Lefevre L, Rioux C, et al. A retrospective study of daptomycin use in a Paris teaching-hospital. *Med Mal Infect* 2014;44:25–31.
13. Fowler VG, Jr., Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006;355:653–65. [CrossRef]
14. Kullar R, Davis SL, Levine DP, Zhao JJ, Crank CW, Segreti J, et al. High-dose daptomycin for treatment of complicated gram-positive infections: a large, multicenter, retrospective study. *Pharmacotherapy* 2011;31:527–36. [CrossRef]
15. Gudiol F, Aguado JM, Almirante B, Bouza E, Cercenado E, Dominguez MA, et al. Executive summary of the diagnosis and treatment of bacteremia and endocarditis due to *Staphylococcus aureus*. A clinical guideline from the spanish society of clinical microbiology and infectious diseases (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015;33:626–32. [CrossRef]
16. Carugati M, Bayer AS, Miro JM, Park LP, Guimaraes AC, Skoutelis A, et al. 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. [CrossRef]
17. Cervera C, Sanroma P, Gonzalez-Ramallo V, Garcia de la Maria C, Sanclemente G, Sopena N, et al. Safety and efficacy of daptomycin in outpatient parenteral antimicrobial therapy: a prospective and multicenter cohort study (DAPTODOM trial). *Infect Dis (Lond)* 2017;49:200–7. [CrossRef]
18. Gonzalez-Ruiz A, Beiras-Fernandez A, Lehmkuhl H, Seaton RA, Loeffler J, Chaves RL. Clinical experience with daptomycin in Europe: the first 2.5 years. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:912–9. [CrossRef]
19. Dohmen PM, Guleri A, Capone A, Utili R, Seaton RA, Gonzalez-Ramallo VJ, et al. Daptomycin for the treatment of infective endocarditis: results from a European registry. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:936–42. [CrossRef]
20. Seaton RA, Gonzalez-Ruiz A, Cleveland KO, Couch KA, Pathan R, Hamed K. Real-world daptomycin use across wide geographical regions: results from a pooled analysis of CORE and EU-CORE. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2016;15:18.
21. 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.
22. Lin GM, Chu KM, Juan CJ, Chang FY. Cerebral hemorrhage in infective endocarditis caused by *actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Am J Med Sci* 2007;334:389–92. [CrossRef]
23. Durante-Mangoni E, Andini R, Parrella A, Mattucci I, Cavezza G, Senese A, et al. Safety of treatment with high-dose daptomycin in 102 patients with infective endocarditis. *Int J Antimicrob Agents* 2016;48:61–8. [CrossRef]
24. Chambers HF, Basuino L, Diep BA, Steenbergen J, Zhang S, Tattevin P, et al. Relationship between susceptibility to daptomycin in vitro and activity in vivo in a rabbit model of aortic valve endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:1463–7. [CrossRef]

Anahtar sözcükler: Daptomisin; sol taraflı infektif endokardit; *S.aureus*.

Keywords: Daptomycin; left sided infective endocarditis; *S.aureus*.