

# EUCAST enfektif endokardit için kılavuz doküman:

## Antibiyotik duyarlılık testi sonuçlarının bildirimi

**Aralık 2024**

### Giriş

Enfektif endokardit, hem tanı hem de tedavi açısından standart ve multidisipliner bir yaklaşım gerektiren ciddi bir durumdur. Mortalite ve morbiditeyi azaltmak için doğru, hedefe yönelik tedavi büyük önem taşır. Geçmişte, uluslararası ve yerel kılavuzlar, antibiyotik seçimi ve dozajı için bilgi sağlamak amacıyla MİK (minimum inhibitör konsantrasyonu) sınır değerlerini içermiştir, ancak bu sınır değerler genellikle yetersiz bir şekilde belgelenmiştir ve yöntem açısından tartışmalıdır; çoğu zaman sokak tipi popülasyonu bölmekte veya göz ardı etmektedir. 2023 yılında Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC), endokardit yönetimi için güncellenmiş kılavuzlarını yayımlamıştır (1). MİK'e dayalı antibiyotik tedavi uygulamaları, EUCAST yöntemi ve klinik sınır değerler kullanıldığında elde edilen S-I-R (Duyarlı-standart doz, Duyarlı-yüksek doz, Dirençli) kategorilerine dayalı kılavuzlarla değiştirilmiştir.

Endokardit tedavisi, uygun antibiyotik temasını sağlamak için uzun süre yüksek dozların kullanılmasını gerektirir. Antibiyotiklerin vejetasyonlara daha az geçmesi nedeniyle, endokardit tedavisinde kullanılan dozlar EUCAST standart (S) ve yüksek dozlarından (I) daha yüksektir ve genellikle maksimum düzeydedir. Bu nedenle, EUCAST endokardit sınır değerleri "I-kategorisini" içermez, en yüksek doza ulaşıldığını varsayar.

EUCAST, ESC kılavuzlarında yer alan, viridans grubu streptokoklar (tablo 7), diğer *Streptococcus* türleri, *Staphylococcus* türleri (tablo 8), *Enterococcus* türleri (tablo 9), *Haemophilus influenzae*, *Kingella kingae* ve ardışık oral tedavide kullanılan antibiyotikleri (tablo S9) tekrar gözden geçirmiştir (1). Endokardit sınır değerleri, epidemiyolojik eşik değerlere (ECOFF) dayanmaktadır. Bir istisna, viridans grubu streptokoklar için kombinasyon tedavisine yönelik benzilpenisilin sınır değeridir; ayrıntılar aşağıda verilmiştir. Endokardit sınır değerleri yalnızca diğer endikasyonlar için belirlenen sınır değerlerden farklı olduğunda, ek bir satır olarak sınır değer tablosuna dahil edilmiştir.

Bu dokümanın amacı EUCAST sınır değerleri ve endokardit izolatlarının önerilen testlerine ilişkin bilgi vermek ve yön göstermektir. Tedaviye ilişkin klinik öneriler, doz uygulamaları da dahil olmak üzere, ESC kılavuzlarında veya ulusal kılavuzlarda verilmektedir.

### Genel öneriler

Antibiyotik duyarlılık testi, sınır değer tablolarında açıklandığı gibi disk difüzyon yöntemi veya MİK yöntemi ile yapılabilir. Bununla birlikte, endokardit durumunda bir MİK değerinin bildirilmesi gerekli değildir.

EUCAST, *Enterococcus* spp. ile gelişen endokardit tedavisinde aminopenisilinlerle kombine olarak kullanıldığında, seftriakson için test yapılmasını önermemektedir, çünkü beklenen fenotip dirençlidir ve klinik sonucu öngörmez. Kombinasyonun klinik yararını öngörecektir bir yöntem bulunmamaktadır.

## Ardışık oral tedavi

Endokarditin ardışık tedavisinde kullanılan ve klinik sınır değerleri belirtilmemiş olan oral antibiyotikler için (örneğin, *Enterococcus* türleri için moksifloksasin ve viridans grubu streptokoklar için moksifloksasin ve rifampisin), edinilmiş direnç, ECOFF'lar kullanılarak dışlanmalıdır. İzolatlar duyarlı olarak bildirilmemeli, bunun yerine "direnç mekanizmasından yoksun" veya "direnç mekanizmasına sahip" olarak belirtilmelidir. Bu durum, sınır değer tablolarında yer alan ilgili notlarda açıklanmıştır. *Enterococcus* türleri ve rifampisin için EUCAST bir not eklememiştir, çünkü *E. faecalis* için ECOFF değeri yüksektir (8 mg/L) ve etkinlik konusunda klinik kanıt bulunmamaktadır.

## Viridans grup streptokoklar

1U benzilpenisilin diski,  $\beta$ -laktam direncini taramak için kullanılabilir. Tarama testi negatif olan izolatlar, şu  $\beta$ -laktamlara duyarlı olarak bildirilebilir: benzilpenisilin, ampisilin, amoksisilin, sefotaksim, seftriakson ve karbapenemler. Tarama testi pozitif olan izolatlarda tedavide kullanılacak olan antibiyotik için duyarlılık testi uygulanmalıdır.

ESC kılavuzları ve çeşitli ulusal kılavuzlar, benzilpenisilin/amoksisilin/seftriaksonun, gentamisin ile kombinasyon halinde kullanılmasını, daha önceki sınır değerlere göre (2024'e kadar olan EUCAST sınır değer tabloları) benzilpenisiline "duyarlı, yüksek doz" olarak kategorize edilen izolatlar için önermektedir. Bununla birlikte, bu önerinin klinik kanıtları zayıftır ve küçük, geriye dönük çalışmalara dayanmaktadır (2). Fransa'da yapılan, 414 streptokok endokarditi olgusunu içeren retrospektif bir çalışma, amoksisilin MİK değeri 0.25-2 mg/L olan viridans grubu streptokok endokarditi hastalarında, MİK değeri  $\leq 0.125$  mg/L olanlara kıyasla daha yüksek mortalite olduğunu göstermiştir (3). Amoksisilin bir aminoglikozit ile kombine edildiğinde sonuçlarda iyileşme gözlenmemiştir. İspanya'da yapılan, 914 viridans grubu streptokok endokarditi olgusunu içeren büyük bir retrospektif çalışma, benzilpenisiline duyarlı streptokoklar (n=688, PEN S; MİK  $\leq 0.125$  mg/L) ile "duyarlı, yüksek doz" (n=226, PEN-I) gruplarındaki hastaların sonuçlarını karşılaştırmıştır (4). PEN-I grubundaki hastaların yalnızca 48'i (%21.2) benzilpenisilin ve bir aminoglikozit kombinasyonu alırken, 72'si (%31.9) seftriakson monoterapisi ve 67'si (%29.6) bir aminoglikozit ile kombine sefalosporin almıştır. İki grup arasında mortalite veya relaps açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır, ancak sonuçlar benzilpenisilin MİK değerine göre değerlendirilmemiştir.

EUCAST, benzilpenisilin MİK değeri 0.5-1 mg/L olan viridans grubu streptokokların benzilpenisilin ile tedavisine ilişkin kanıtların net olmadığını kabul etmektedir. Bu nedenle, bu izolatlar duyarlı olarak bildirilmemelidir; bunun yerine, benzilpenisilin bu tür izolatlar için kullanıldığında, başka bir aktif tedavi ile kombinasyon halinde uygulanması gerektiği yorumu eklenmelidir. Sınır değer tablosunda bu durum, "benzilpenisilin (endokardit, diğer antibiyotikler ile kombine olarak)" için bir ek satır ve parantez içindeki sınır değerlerle gösterilmektedir. Benzilpenisilin disk difüzyon testi inhibisyon zonu  $< 12$  mm ve MİK  $> 1$  mg/L olan izolatlar, benzilpenisiline dirençli olarak bildirilmelidir.

## Kaynaklar

1. Delgado, Victoria et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. European heart journal vol. 44,39 (2023): 3948-4042. doi:10.1093/eurheartj/ehad193
2. Knoll, Bettina et al. Infective endocarditis due to penicillin-resistant viridans group streptococci. Clinical infectious diseases vol. 44,12 (2007): 1585-92. doi:10.1086/518174
3. Pilmis, B et al. Be careful about MICs to amoxicillin for patients with Streptococci-related infective endocarditis. International journal of antimicrobial agents vol. 53,6 (2019): 850-854. doi:10.1016/j.ijantimicag.2019.03.002
4. Escrihuela-Vidal, Francesc et al. Impact of Intermediate Susceptibility to Penicillin on Antimicrobial Treatment and Outcomes of Endocarditis Caused by Viridans and Gallolyticus Group Streptococci. Clinical infectious diseases vol. 77,9 (2023): 1273-1281.

