

CİDDİ SEPSİS / SEPTİK ŞOK EMİRİK ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

Dr. Fügen Yörük

A.Ü.T.F Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units

Vincent JL et al. JAMA. 2009;302(21):2323-2329

	No. (%) ^a							
	All	Western Europe	Eastern Europe	Central/ South America	North America	Oceania	Africa	Asia
No. (%)	7087 (51.4)	3683 (49)	426 (56.4)	1290 (60.3)	607 (48.4)	285 (48.2)	89 (46.1)	707 (52.6)
Site of infection								
Respiratory tract	4503 (63.5)	2332 (63.3)	305 (71.6) ^b	851 (66)	345 (56.8) ^b	165 (57.9)	41 (46.1) ^b	464 (65.6)
Abdominal	1392 (19.6)	778 (21.1)	93 (21.8)	228 (17.7) ^b	101 (16.6)	50 (17.5)	16 (18)	126 (17.8)
Bloodstream	1071 (15.1)	546 (14.8)	53 (12.4)	139 (10.8) ^b	157 (25.9) ^b	49 (17.2)	16 (18)	111 (15.7)
Renal/urinary tract	1011 (14.3)	411 (11.2)	84 (19.7) ^b	222 (17.2) ^b	135 (22.2) ^b	33 (11.6)	15 (16.9)	111 (15.7) ^b
Skin	467 (6.6)	242 (6.6)	37 (8.7)	73 (5.7)	26 (4.3)	30 (10.5)	8 (9.0)	51 (7.2)
Catheter-related	332 (4.7)	171 (4.6)	21 (4.9)	73 (5.7)	16 (2.6)	15 (5.3)	4 (4.5)	32 (4.5)
CNS	208 (2.9)	100 (2.7)	20 (4.7)	40 (3.1)	14 (2.3)	11 (3.9)	4 (4.5)	19 (2.7)
Others	540 (7.6)	289 (7.8)	31 (7.3)	87 (6.7)	62 (10.2)	22 (7.7)	14 (15.7) ^b	35 (5.0) ^b

Microorganisms

Positive isolates

	4947 (69.8)	2678 (72.7)	357 (83.8) ^b	719 (55.7) ^b	457 (75.3)	204 (71.6)	54 (60.7)	478 (67.6) ^b
Gram-positive	2315 (46.8)	1311 (49.0)	185 (51.8)	273 (38.0) ^b	252 (55.1)	104 (51.0)	27 (50.0)	163 (34.1) ^b
<i>Staphylococcus aureus</i>	1012 (20.5)	525 (19.6)	77 (21.6)	138 (19.2)	123 (26.9) ^b	56 (27.5) ^b	16 (29.6)	77 (16.1)
MRSA	507 (10.2)	233 (8.7)	37 (10.4)	79 (11.0)	80 (17.5) ^b	19 (9.3)	11 (20.4) ^b	48 (10.0)
<i>S epidermidis</i>	535 (10.8)	301 (11.2)	43 (12)	67 (9.3)	56 (12.3)	17 (8.3)	8 (14.8)	43 (9.0)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	203 (4.1)	127 (4.7)	16 (4.5)	24 (3.3)	20 (4.4)	5 (2.5)	3 (5.6)	8 (1.7) ^b
VSE	352 (7.1)	250 (9.3)	35 (9.8)	17 (2.4) ^b	24 (5.3) ^b	9 (4.4)	0 ^b	17 (3.6) ^b
VRE	186 (3.8)	113 (4.2)	16 (4.5)	15 (2.1) ^b	22 (4.8)	10 (4.9)	0	10 (2.1)
Other	319 (6.4)	184 (6.9)	15 (4.2)	29 (4.0) ^b	48 (10.5)	19 (9.3)	4 (7.4)	20 (4.2)
Gram-negative	3077 (62.2)	1573 (58.7)	258 (72.3) ^b	510 (70.9) ^b	228 (49.9) ^b	122 (59.8)	31 (57.4)	355 (74.3) ^b
<i>Escherichia coli</i>	792 (16.0)	458 (17.1)	53 (14.8)	103 (14.3)	65 (14.2)	27 (13.2)	6 (11.1)	80 (16.7)
<i>Enterobacter</i>	345 (7.0)	184 (6.9)	29 (8.1)	62 (8.6)	37 (8.1)	7 (3.4)	4 (7.4)	22 (4.6)
<i>Klebsiella</i> species	627 (12.7)	261 (9.7)	76 (21.3) ^b	116 (16.1) ^b	41 (9)	24 (11.8)	10 (18.5)	99 (20.7) ^b
<i>Pseudomonas</i> species	984 (19.9)	458 (17.1)	103 (28.9) ^b	189 (26.3) ^b	59 (12.9)	30 (14.7)	8 (14.8)	137 (28.7) ^b
<i>Acinetobacter</i> species	435 (8.8)	149 (5.6)	61 (17.1) ^b	99 (13.8) ^b	17 (3.7)	9 (4.4)	8 (14.8) ^b	92 (19.2) ^b
Other	840 (17.0)	487 (18.2)	54 (15.1)	121 (16.8)	52 (11.4) ^b	42 (20.6)	11 (20.4)	73 (15.3)
ESBL-producing	93 (1.9)	47 (1.8)	7 (2.0)	21 (2.9)	1 (0.2) ^b	0	1 (1.9)	16 (3.3)
Anaerobes	222 (4.5)	142 (5.3)	12 (3.4)	10 (1.4) ^b	36 (7.9)	7 (3.4)	1 (1.9)	14 (2.9)
Other bacteria	76 (1.5)	33 (1.2)	7 (2.0)	14 (1.9)	4 (0.9)	4 (2.0)	3 (5.6)	11 (2.3)
Fungi								
<i>Candida</i>	843 (17)	495 (18.5)	66 (18.5)	92 (12.8) ^b	83 (18.2)	26 (12.7)	6 (11.1)	75 (15.7)
<i>Aspergillus</i>	70 (1.4)	44 (1.6)	1 (0.3)	5 (0.7)	12 (2.6)	3 (1.5)	0	5 (1)
Other	50 (1)	22 (0.8)	5 (1.4)	7 (1)	10 (2.2)	2 (1)	0	4 (0.8)
Parasites	34 (0.7)	18 (0.7)	2 (0.6)	6 (0.8)	3 (0.7)	2 (1)	0	3 (0.6)
Other organisms	192 (3.9)	122 (4.6)	9 (2.5)	15 (2.1) ^b	22 (4.8)	8 (3.9)	2 (3.7)	14 (2.9)

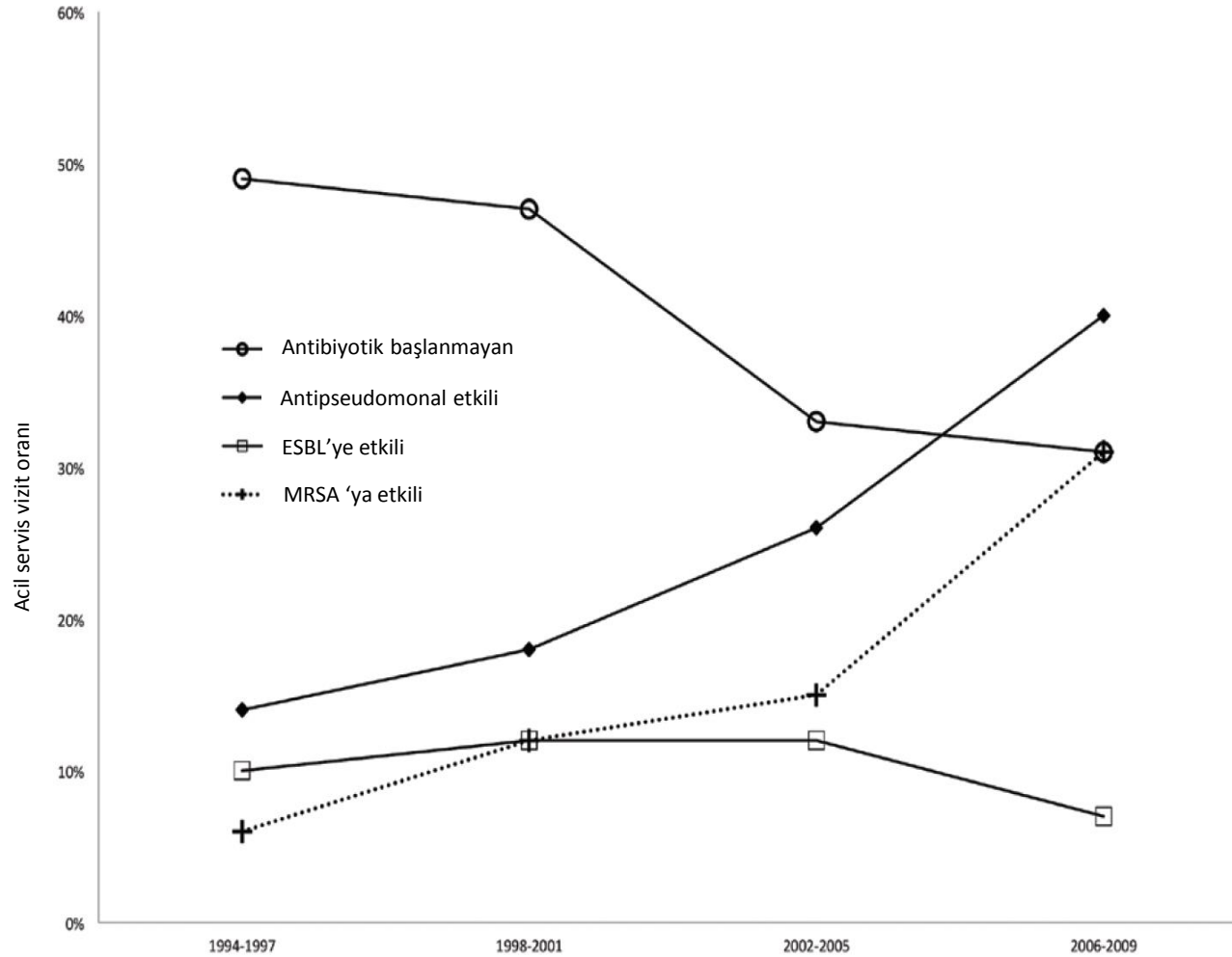
EMPIRİK TEDAVİ SEÇİMİ

- Toplum kökenli / Sağlık bakımı ile ilişkili
- Olası enfeksiyon bölgesi
- Olası etken
- Antimikrobiyal duyarlılık verileri
- Hastanın medikal öyküsü
- Komorbidite

Sepsis Tanındığında Hasta Nerede Yatıyor?!

- Acil Servis (%50-60)
- Hastanın yattığı bölüm (dahili/cerrahi) (%20-40)
- Yoğun bakım (%10-30)

Acil Servis'te Sepsisli Hastalara Başlanan Empirik Antimikrobiyaller

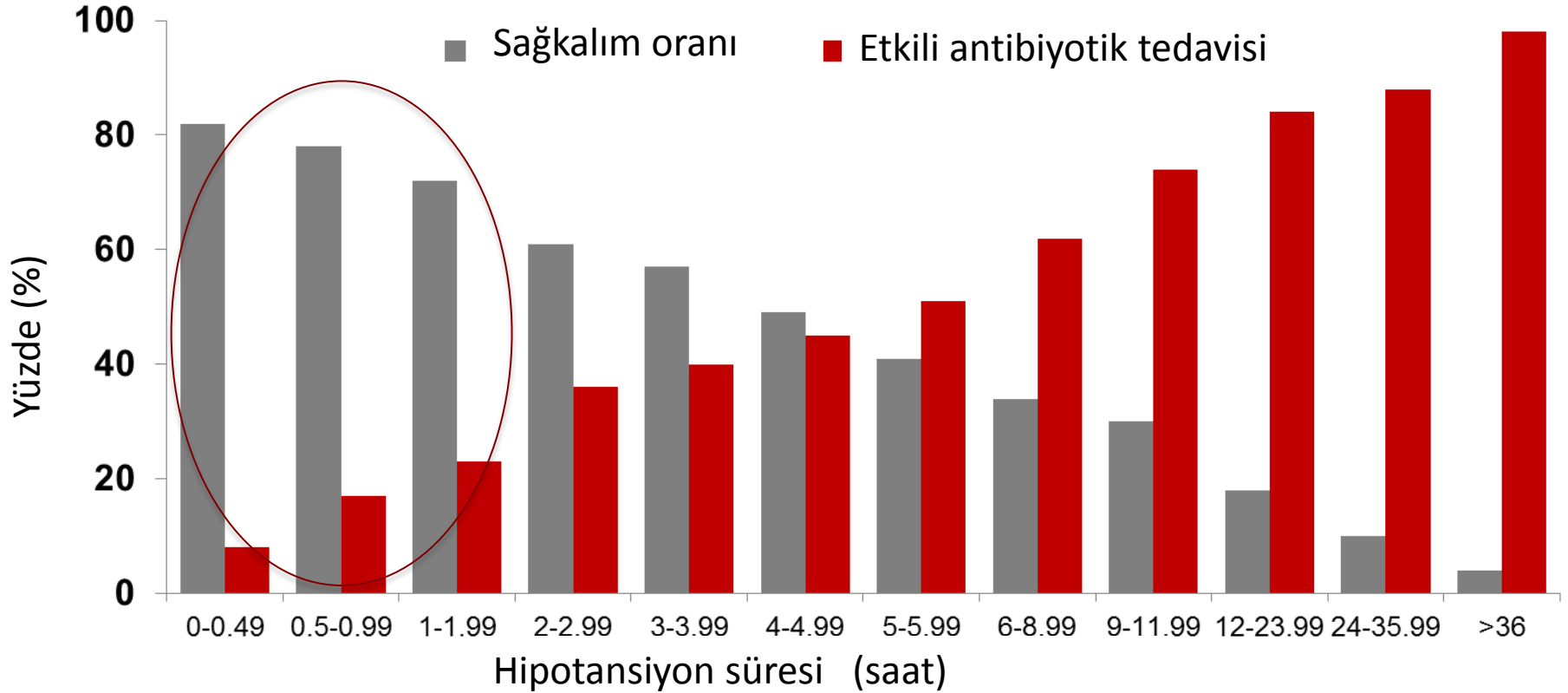


Antibiyotik Başlama Zamanı

SSC-Kılavuz Önerisi

- Septik şok (IB) ve ciddi sepsiste (IC) ilk 1 saat içinde etkili iv antibiyotik başlanmalı
- Başlangıç empirik tedavi, olası bütün patojenleri kapsamalı, sepsisin kaynağı olduğu düşünülen dokulara yeterli konsantrasyonda geçmeli (IB)

Erken başlanan etkili antibiyotik tedavisi fark yaratır !



Crit Care Med 2006;34(6):1589-96.

Erken Antibiyotik Başlanamama Nedenleri

- Sepsis/ciddi sepsisin tanınamaması
- Acil servisten bölüme nakil sırasında gecikmeler
- İlacın eczaneden temininde/onayında gecikmeler
- İlk dozu, rutin hemşire uygulama saatine denk getirmek için erteleme
- Hemşire / hekim nöbet değişim saati

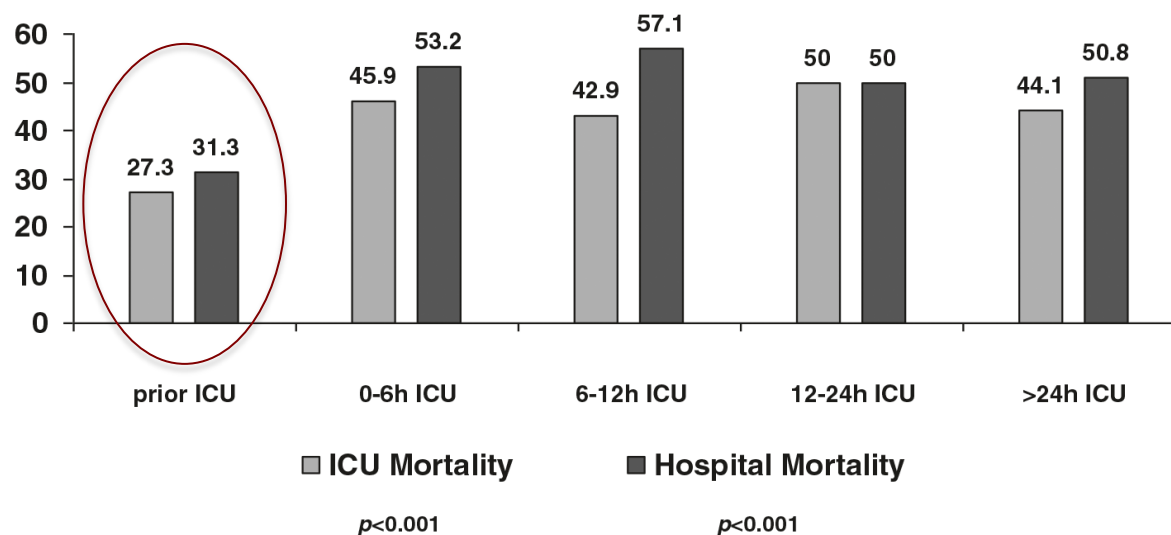
RESEARCH

Open Access



Adequate antibiotic therapy prior to ICU admission in patients with severe sepsis and septic shock reduces hospital mortality

José Garnacho-Montero^{1,2,3*}, Antonio Gutiérrez-Pizarra^{2,3,4}, Ana Escoresca-Ortega¹, Esperanza Fernández-Delgado¹ and José María López-Sánchez¹



Yetersiz empirik tedavi başlanan hastalardan izole edilen mikroorganizmalar

	Fokal odak	Bakteremi
Gram-negative		
<i>Escherichia coli</i>	27 (26.5)	30 (34.5)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15 (14.7)	6 (6.9)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11 (10.8)	9 (10.3)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	7 (6.9)	4 (4.6)
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (2)	1 (1.1)
<i>Enterobacter</i> spp.	5 (4.9)	4 (4.6)
Gram-positive		
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	2 (2)	5 (2.4)
<i>Enterococcus</i> spp.	15 (14.7)	6 (6.9)
<i>Staphylococcus</i> spp.	–	3 (3.4)
Fungi		
<i>Candida</i> spp.	8 (7.8)	11 (12.6)
Others	10 (9.8)	8 (9.2)
Total	102	87

RESEARCH

Open Access

Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in Gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study

Marya D Zilberberg^{1,2*}, Andrew F Shorr³, Scott T Micek⁴, Cristina Vazquez-Guillamet⁵ and Marin H Kollef⁶

YBÜ'de empirik antibiyotik tedavisinin yetersiz oluşunu belirleyen faktörler

		interval	
Multidrug resistant	13.05	7.00-24.31	<0.001
HIV	3.64	1.02-12.95	0.046
Transferred from another hospital	2.86	2.00-4.08	<0.001
Nursing home resident	2.28	1.35-3.84	0.002
Prior antibiotics	2.06	1.47-2.87	<0.001
Polymicrobial	1.90	1.30-2.77	0.001
APACHE II score (per 1 point)	1.05	1.02-1.07	<0.001

- ✓ Erken antibiyotik
- ✓ Doğru spektrumlu (uygun) antibiyotik
- ✓ FK / FD parametreler
- ✓ Dirençli bakteri enfeksiyonu için risk faktörleri
- ✓ Fungal enfeksiyon için risk faktörleri



HIZLI VE ETKİLİ VURUŞ

Ciddi sepsis /septik şoktaki hastanın antimikrobiyal tedavisi önerilen maksimum dozlarda başlanmalıdır

Toksik yan etkilere dikkat !!!!!

FK / FD ÖZELLİKLER

Yükleme dozu önerilenler

Aminoglikozidler

Florokinolonlar

Vankomisin

Kolistin

β laktamlar

Yükleme dozu kullanılanlar

Tigesiklin

Kaspofungin

Anidulafungin

Flukonazol

Zamana bağılı etki gösteren antibiyotikler ($fT > MIC$)

Mortalite riski yüksek hastalarda;

- Yüksek günlük doz, sık aralıklar veya uzamış infüzyon
- Sürekli infüzyon

Konsantrasyona bağı etki gösteren antibiyotikler (AUC24/MİK ve Cmax / MİK)

Aminoglikozid ($C_{max}/MİK > 10$)

Florokinolon ($AUC_{24}/MİK \geq 125$)

Vankomisin ($AUC_{24}/MİK \geq 400$)

RESEARCH**Open Access**

Optimal dosing of antibiotics in critically ill patients by using continuous/extended infusions: a systematic review and meta-analysis

Clarence Chant^{1,2}, Ann Leung¹ and Jan O Friedrich^{2,3,4*}

- Sürekli / uzamış infüzyonla farmakodinamik dozlama, kritik hastalarda klinik başarısızlığı azaltmış ve YB 'da yatış süresini kısaltmış (RKÇ)
- En çok çalışılmış antibiyotik piperasilin / tazobaktam , mortalitede belirgin azalma sağlayan antibiyotik (kohort)

Farmakodinamik özelliklerine göre antibiyotik dozlamayı yaygın hale getirmek bazı zorluklar içerir

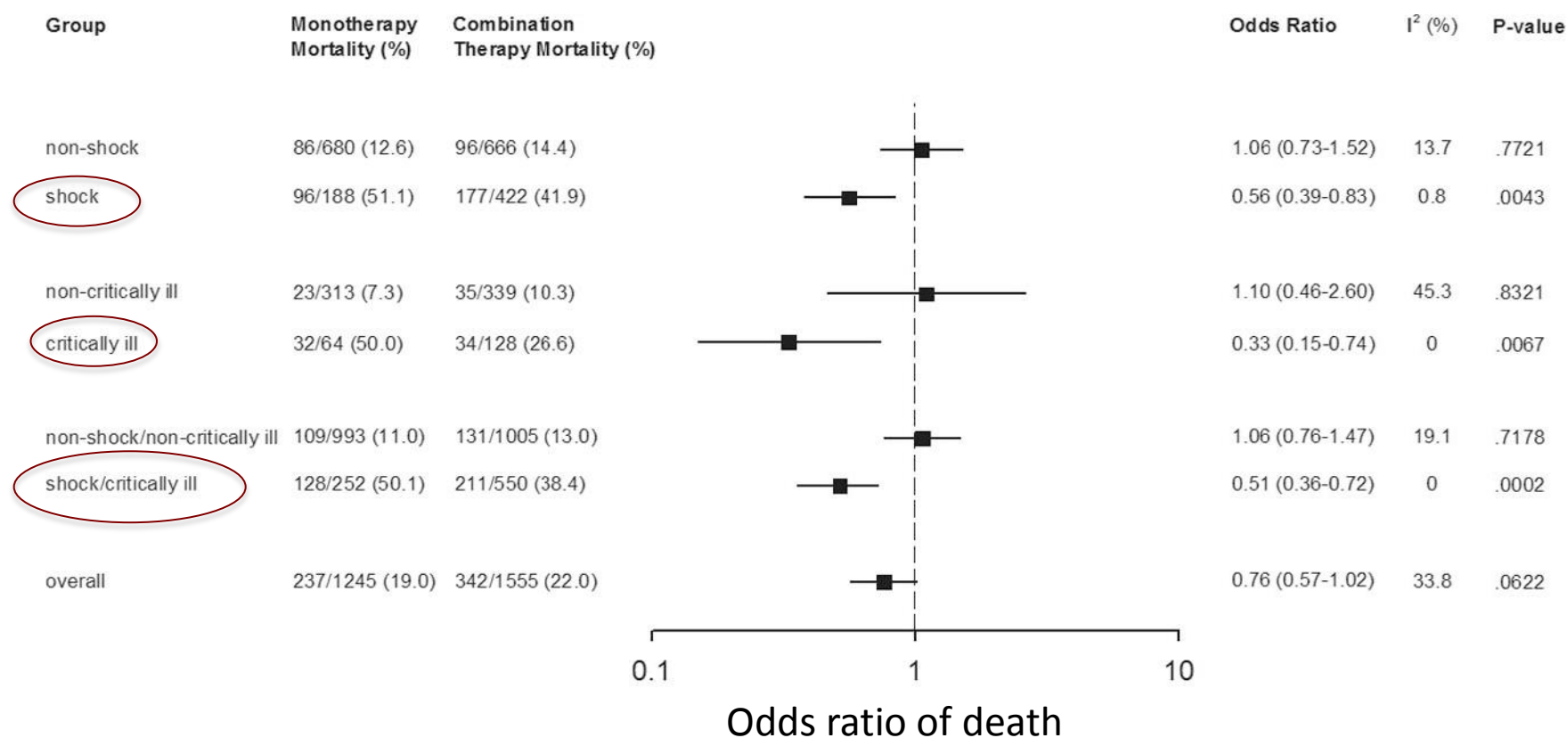
- Bu uygulamadan en çok yarar görecektir hasta seçimi
- Mikrobiyoloji laboratuvarında davranış değişikliği
- Hastaların renal /hepatik fonksiyon bozukluğu
- Renal replasman tedavisi
- Sürekli / uzun infüzyon için damar yolu sağlamak

KOMBİNASYON TEDAVİSİ GEREKLİ Mİ?!!

A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: A meta-analytic/meta-regression study

Crit Care Med 2010 Vol. 38, No. 8

Anand Kumar, MD; Nasia Safdar, MD; Shravan Kethireddy, MD; Dan Chateau, PhD

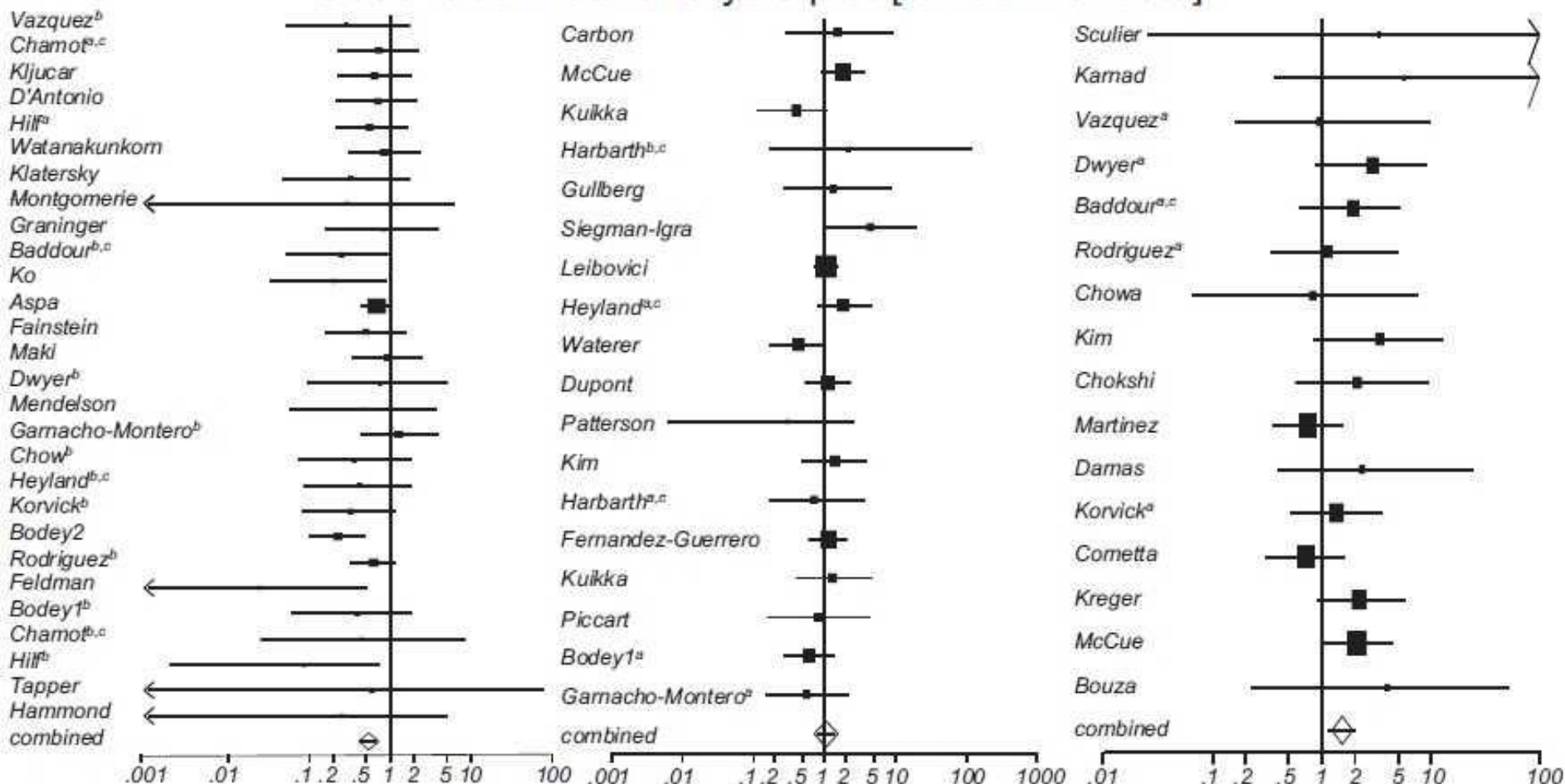


Mortalite > %25

Mortalite %15-25

Mortalite < %15

Odds ratio meta-analysis plot [random effects]



odds ratio (95% confidence interval)

← Kombinasyon yararlı

Monoterapi yararlı →

SSC - Kılavuz Önerileri

Ciddi sepsisli nütropenik hastalar (2B)

Acinetobacter spp, Pseudomonas spp gibi ÇİD gösteren, zor tedavi edilen mikroorganizma enfeksiyonları (2B)

Bakteremik S. pneumoniae enfeksiyonuna bağlı septik şok (2B)

Yüksek düzeyde antibiyotik direnci gösteren patojenlerin yaygın olduğu ünitelerde, daha kompleks kombinasyonlar kullanılabilir (karbapenem, kolistin, rifampin gibi)

Olası Enfeksiyon Odağını Dikkate Almak Gerekir

Klinik durum	Empirik Antibiyotik
TKP	β laktam + makrolid β laktam + kinolon
HKP	Antipsödomonal β laktam + Aminoglikozid (antipsödomonal florokinolon)+ vankomisin (linezolid)
KİKAE	Vankomisin (daptomisin)+ antipsödomonal β laktam
Ürosepsis	3. Kuşak sefalosporin $\pm$ aminoglikozid Florokinolon
Ürolojik girişim (ÇİD riski)	Antipsödomonal β laktam
Intraabdominal sepsis	Ertapenem Tigesiklin Piperasilin/tazobaktam İmipenem/meropenem

Odak belirlenemeyen durumda
başlangıç antibiyotik tedavisi Gram
(+) ve Gram (-)'leri kapsayacak
şekilde geniş olmalı

Hastanın dirençli bakteri ile
enfeksiyon açısından taşıdığı riskler

Muhtemel enfeksiyon bölgesi ve
empirik antibiyotiğin geçişi

Fungal enfeksiyon için riskler

- Sık antibiyotik kullanım öyküsü
- Hastanede yatış öyküsü
- Dirençli bakteri ile kolonizasyon
- Bakımevinde kalanlar
- İmmüsupresyon
- Kronik diyaliz hastası
- Ailede ÇİD bakteri enfeksiyonu

- Nötropeni
- Yoğun antibiyotik kullanımı
- Multipl kolonizasyon bölgesi
- TPN
- Abdominal cerrahi

KANDİDA SKORU

Parenteral nutrisyon	0.908
Cerrahi girişim	0.997
Multifokal kandida kolonizasyonu	1.112
Ciddi sepsis	2.038

	Sensitivite	Spesifite
SKOR > 2.5	81	74

Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016

Update by the Infectious Diseases Society of America

YBÜ Non Nötropenik Hastada İnvazin Kandidiyaz Şüphesinde Empirik
Antifungal Tedavi

ÖNCELİKLİ TEDAVİ	ALTERNATİF TEDAVİ	EMİRİK TEDAVİ SÜRESİ
EKİNOKANDİN (Kaspofungin, Mikafungin, Anidulafungin)	FLUKONAZOL - Yakın zamanda azol kullanımı olmayan - Azol dirençli kandida ile kolonize olmayan	2 hafta (tedaviye yanıt alınan durumda) 4-5 günde emirik tedaviye yanıt yok - İK için yeterli kanıt yok - NPD yüksek testlerin sonucu (-) ise TEDAVİYİ KESMEYİ DÜŞÜN
	AMFOTERİSİN B (lipid) Diğer antifungallere intolerans durumunda	

DSÖ GLOBAL ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ RAPORU (2014)

(TÜRKİYE VERİLERİ)

- ✓ **Streptococcus pneumoniae (n= 58)**
Penisiline duyarlı olmayan..... %44.8
- ✓ **Staphylococcus aureus (n=887)**
Metisilin Direnci..... %31.5
- ✓ **Klebsiella pneumoniae (n= 794)**
3. kuşak sefalosporin direnci..... % 52.4
- ✓ **Escherichia coli (n= 1249)**
Kinolon direnci..... % 46.3
- ✓ **Escherichia coli (n= 1306)**
3. kuşak sefalosporin direnci..... % 43.3

ESBL (+) Enterobacteriaceae için risk faktörleri

- Yakın zamanda geniş spektrumlu antibiyotik kullanım öyküsü (3. kuşak sefalosporin, kinolon gibi)
- > 60 yaş
- Komorbidite
- Yakın zamanda hastane / YBÜ yatış öyküsü

Current Concepts in Antimicrobial Therapy Against Resistant Gram-Negative Organisms: Extended-Spectrum β -Lactamase–Producing Enterobacteriaceae, Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae, and Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*

SOUHA S. KANJ, MD, AND ZEINA A. KANAFANI, MD

MDR Patojenlerde Empirik Tedavi Seçenekleri

Mikroorganizma	Öncelikli seçenek	İkincil seçenek
Gram negatif bakteri	Karbapenem Tigesiklin (üriner enfeksiyon hariç)± Antipsödomonal etkili antibiyotik	Pip/tazo (düşük bakteri yoğunluğu) Kolistin
Gram pozitif + Gram negatif	Anti MRSA ajan + Karbapenem Tigesiklin (üriner enfeksiyon hariç) ±Antipsödomonal etkili antibiyotik	Anti MRSA + Pip/tazo (düşük bakteri yoğunluğu) Anti MRSA ajan + Kolistin

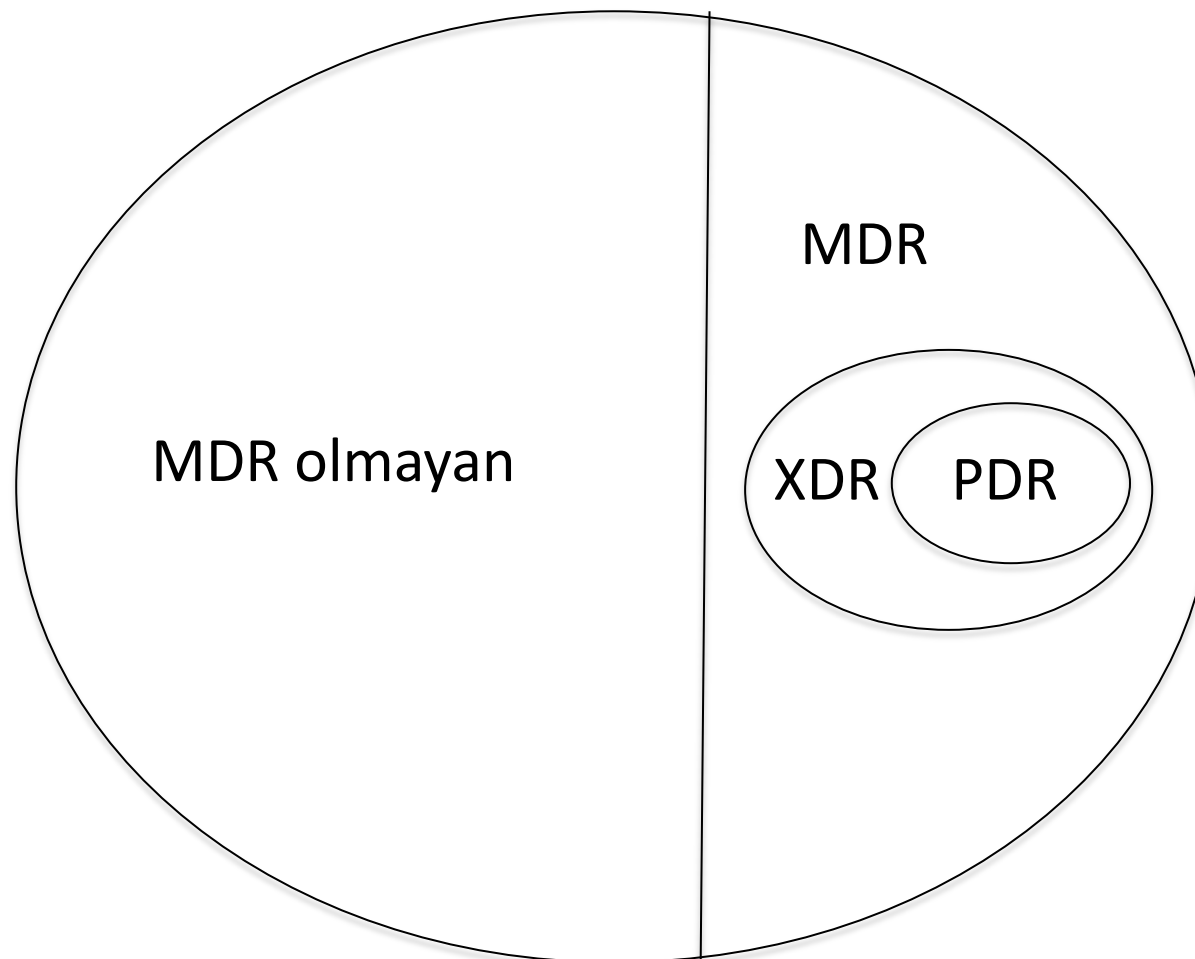
Tigesiklin

- Üriner sistem enfeksiyonu için uygun seçenek değil
- Bakteriemi ile seyreden enfeksiyonlarda yetersiz
- Dirençli bakterilerle gelişen VİP'de yüksek doz

Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance

A.-P. Magiorakos¹, A. Srinivasan², R. B. Carey², Y. Carmeli³, M. E. Falagas^{4,5}, C. G. Giske⁶, S. Harbarth⁷, J. F. Hindler⁸, G. Kahlmeter⁹, B. Olsson-Liljequist¹⁰, D. L. Paterson¹¹, L. B. Rice¹², J. Stelling¹³, M. J. Struelens¹, A. Vatopoulos¹⁴, J. T. Weber² and D. L. Monnet¹

Clin Microbiol Infect 2012; 18: 268



XDR

Antibiyotik Duyarlılığı

Antibiyotik Adı	Acinetobacter baumannii
Amikasin	R
Ampisilin-Sulbaktam	R
Gentamisin	R
İmipenem	R
Kolistin (MIC), mcg/r	S ≤1
Levofloksasin	R
Meropenem	R
Piperasillin-Tazobact	R
Sefepim	R
Seftazidim	R
Siprofloksasin	R
Tigesiklin (MIC), mcg	>2
Trimetoprim-Sulfame	R

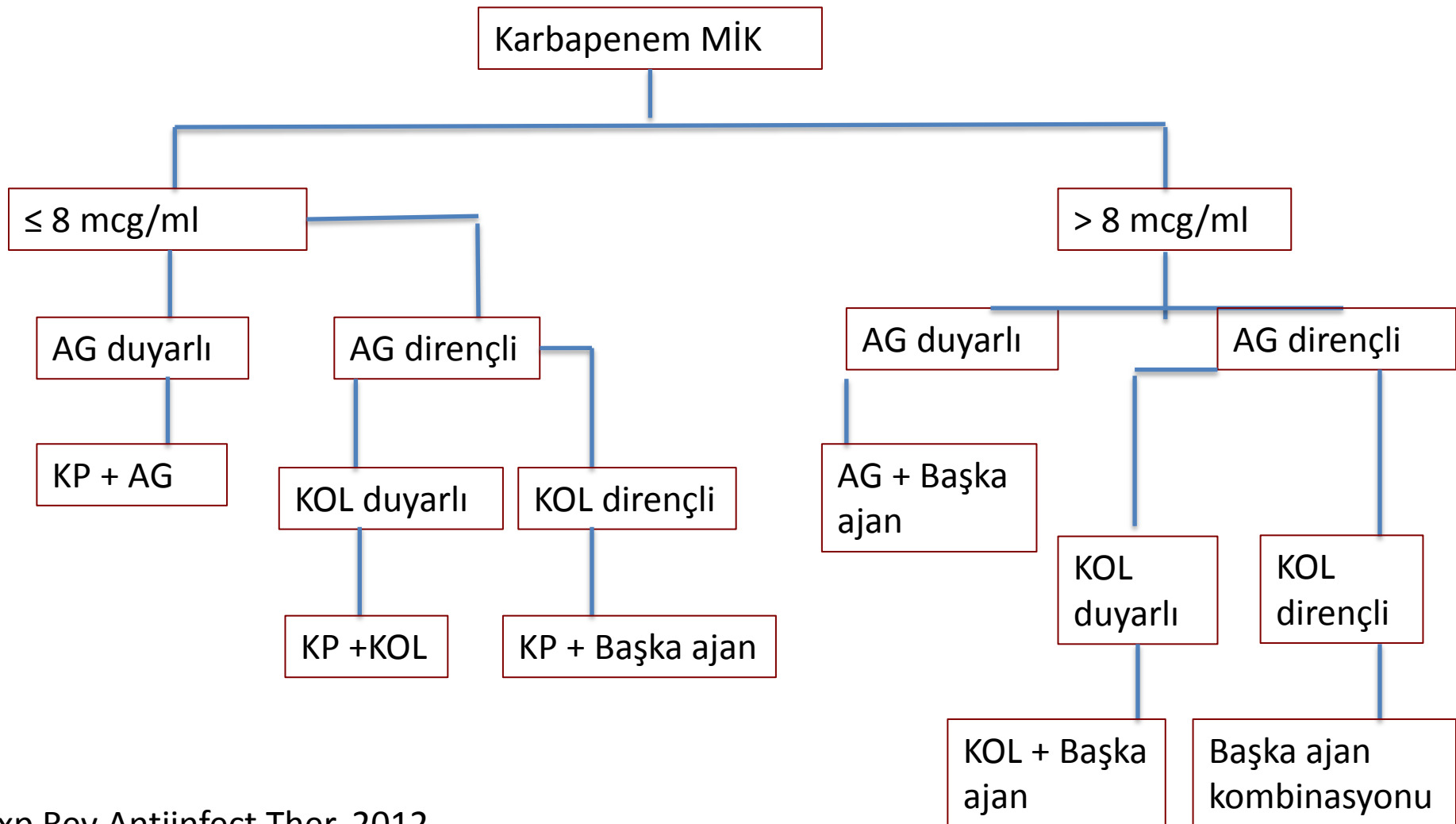
Antibiyotik Duyarlılığı

Antibiyotik Adı	Klebsiella pneumoniae
Amoksisilin-Klavulani	R
Ampisilin	R
Ertapenem (MIC), mcg	R >1
Fosfomisin	R
Gentamisin	S
İmipenem (MIC), mcg	R >8
Kolistin (MIC), mcg/r	S =1
Meropenem (MIC), mcg	R >8
Nitrofurantoin	R
Sefepim	R
Sefiksim	R
Sefotaksim	R
Siprofloksasin	R
Trimetoprim-Sulfame	R

Empirik tedaviyi XDR'e yönelik başlamak için

- XDR için güvenilir risk faktörleri belirlenebilir mi?!!
- Üniteki XDR yoğunluğu

Karbapenemaz (+) Enterobacteriaceae Enfeksiyonları



PDR

Antibiyotik Duyarlılığı	
Antibiyotik Adı	Acinetobacter baumannii
Amikasin	R
Ampisilin-Sulbaktam	R
Gentamisin	R
İmipenem	R
Kolistin (MIC), mcg/r	R >4
Kolistin (MIC), mcg/r	
Levofloksasin	R
Meropenem	R
Piperasillin-Tazobact	R
Sefepim	R
Seftazidim	R
Siprofloksasin	R
Tigesiklin (MIC), mcg	R >2
Trimetoprim-Sulfame	R

EMİRİK TEDAVİ

CR-Acinetobacter: Kolistin + Rifampisin ?!

Kolisitin + Rifampisin + Tigesiklin ?!

Kolistin + Tigesiklin

Kolistin + Fosfomisin

Kolistin+ aminoglikozid

Üçlü kombinasyon?!

Bu yaklaşımları destekleyen in vitro çalışmalar ve bazı gözlemsel veriler var

EMİRİK ANTİBİYOTİK DEVAM SÜRESİ

SSC -KILAVUZ ÖNERİSİ

Empirik kombinasyon tedavisi 3-5 gün kullanılır,

Duyarlılık sonuçlarına göre de-eskalasyon yapılır

EMİRİK TEDAVİ SÜRESİ

n= 364

Kullanılan emirik antibiyotik sayısı: 660

≥ 72 saat devam eden antibiyotik sayısı: 333/660 (%50)

Crit Care Med. 2015;43:2527-2534

Enfeksiyon için standart tanı kriterlerini taşımayan YBÜ hastalarının %60'ı 96 saatten uzun emirik antibiyotik tedavisi kullanmış

Intensive Care Med 2007; 33: 1369



DE-ESKALASYONDA GEÇ KALİYORUZ