



Sepsis – Antibiyotik Tedavisi

Dr. Halis Akalın

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

- Zamanlama
- Uygun ampirik tedavi - Prognoz
- Klavuzlar yeterli mi?
- Ampirik tedavi seçiminde yol göstericiler
- Fungal sepsis – Antifungal tedavi
- De-eskalasyon
- Kombinasyon tedavisi
- Tedavi süreleri
- Viral enfeksiyonlar
- Kaynak kontrolü

Antibiyotik Tedavisi

- Ağır sepsis(1C) veya septik şok(1B) tanısından sonraki ilk 1 saat içinde başlanması hedef olmalıdır
- Ağır sepsis veya septik şokta öncelik damar yolu ve sıvı resüsitasyonu olmalıdır

Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock*

Anand Kumar, MD; Daniel Roberts, MD; Kenneth E. Wood, DO; Bruce Light, MD; Joseph E. Parrillo, MD; Satendra Sharma, MD; Robert Suppes, BSc; Daniel Feinstein, MD; Sergio Zanotti, MD; Leo Taiberg, MD; David Gurka, MD; Aseem Kumar, PhD; Mary Cheang, MSc

Objective: To determine the prevalence and impact on mortality of delays in initiation of effective antimicrobial therapy from initial onset of recurrent/persistent hypotension of septic shock.

Design: A retrospective cohort study performed between July 1989 and June 2004.

Setting: Fourteen intensive care units (four medical, four surgical, six mixed medical/surgical) and ten hospitals (four academic, six community) in Canada and the United States.

Patients: Medical records of 2,731 adult patients with septic shock.

Interventions: None.

Measurements and Main Results: The main outcome measure was survival to hospital discharge. Among the 2,154 septic shock patients (78.9% total) who received effective antimicrobial therapy only after the onset of recurrent or persistent hypotension, a strong relationship between the delay in effective antimicrobial initiation and in-hospital mortality was noted (adjusted odds ratio 1.119 [per hour delay], 95% confidence interval 1.103–1.136, $p < .0001$). Administration of an antimicrobial effective for isolated or suspected pathogens within the first hour of documented hypo-

tension was associated with a survival rate of 79.9%. Each hour of delay in antimicrobial administration over the ensuing 6 hrs was associated with an average decrease in survival of 7.6%. By the second hour after onset of persistent/recurrent hypotension, in-hospital mortality rate was significantly increased relative to receiving therapy within the first hour (odds ratio 1.67; 95% confidence interval, 1.12–2.48). In multivariate analysis (including Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score and therapeutic variables), time to initiation of effective antimicrobial therapy was the single strongest predictor of outcome. Median time to effective antimicrobial therapy was 6 hrs (25–75th percentile, 2.0–15.0 hrs).

Conclusions: Effective antimicrobial administration within the first hour of documented hypotension was associated with increased survival to hospital discharge in adult patients with septic shock. Despite a progressive increase in mortality rate with increasing delays, only 50% of septic shock patients received effective antimicrobial therapy within 6 hrs of documented hypotension. (Crit Care Med 2006; 34:1589–1596)

KEY WORDS: sepsis; antimicrobial; timing; delay; outcome

Antibiyotik Tedavisi – Ne Zaman?

- 2731 septik şoklu hasta
- Yaş 62.7 ± 16.4 , %54.3 erkek
- APACHE II 26 ± 8.6
- %58.1 toplum kökenli enfeksiyon
- Dokümente enfeksiyon %77.9
- Drotrecogin-alfa 91 hastada kullanılmış
- Düşük doz steroid 657 hastada kullanılmış
- Kaynak kontrolü 1068 hastada(açık cerrahi ya da perkütan drenaj)

Kumar A et al. Crit Care Med 2006

Table 1. Chronic comorbidities of patients with septic shock

	%
Acquired immune deficiency syndrome (1993 CDC criteria)	1.4
Acute or chronic lymphoma	3.7
Acute or chronic leukemia/multiple myeloma	6.8
Metastatic solid cancer	9.1
Immunosuppressive chemotherapy or long-term steroid therapy (>10 mg prednisone equivalent daily)	15.4
Neutropenia (<500 cells/ μ L)	6.8
Liver failure (biopsy-proven cirrhosis, documented variceal hemorrhage or portal hypertension, hepatic ascites, or encephalopathy)	7.4
New York Heart Association class IV heart failure	4.8
COPD (medication or oxygen requiring)	9.0
Chronic renal failure (serum creatinine >1.5 upper limit of normal)	14.9
Chronic dialysis dependence	7.4
Diabetes mellitus (medication dependent)	16.1
Diabetes mellitus (insulin dependent)	8.3
Alcohol abuse	13.8
Elective surgery	15.1
Emergency surgery/trauma	6.7

CDC, Centers for Disease Control and Prevention; COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

Table 2. Clinical site infections

	No.	% Total
Lung	1016	37.2
Intraabdominal	801	29.3
Bowel perforation/peritonitis	226	8.3
Postoperative bowel perforation/anastomotic dehiscence	65	2.4
Spontaneous bacterial peritonitis	50	1.8
Other peritonitis	18	0.7
Intraabdominal abscess	44	1.6
Cholecystitis	40	1.5
Ascending cholangitis	43	1.6
Ischemic bowel/bowel infarction	166	6.1
<i>Clostridium difficile</i> enterocolitis/toxic megacolon	47	1.7
Genitourinary	293	10.7
Skin and soft tissue	197	7.2
Necrotizing soft tissue infections	74	2.7
Cellulitis	46	1.7
Operative wound infection	22	0.8
Soft tissue abscess	20	0.7
Decubitus ulcer	16	0.6
Diabetic lower extremity ulcer/cellulitis	13	0.5
Surgical site infection	31	1.1
Central nervous system infection (meningitis/abscess)	20	0.7
Intravascular catheter infection	100	3.7
Primary bloodstream infection (bacteremia without identifiable source)	120	4.4
Systemically disseminated infection (including yeast and tuberculosis)	58	2.1
Septic arthritis	21	0.8
Mediastinitis	15	0.5
Other	59	2.1

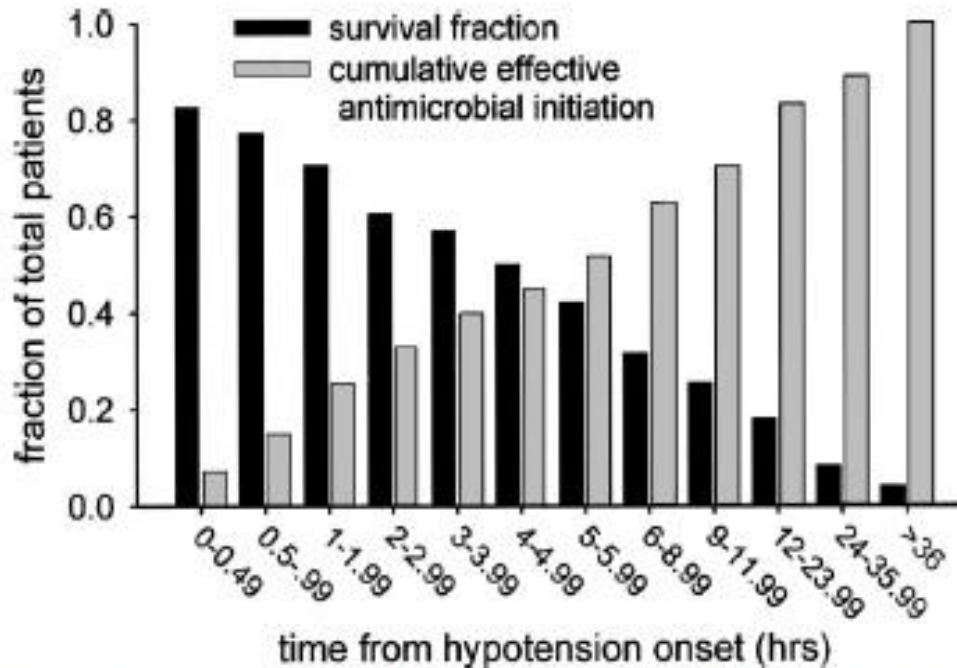
Table 3. Suspected primary microbiologic pathogens in septic shock

Pathogen	No. of Patients	% Total
Gram-negative organisms	930	47.9
<i>Escherichia coli</i>	435	22.4
<i>Klebsiella</i> species	131	6.7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	115	5.9
<i>Enterobacter</i> species	80	4.1
<i>Haemophilus influenzae</i>	44	2.2
<i>Proteus</i> species	25	1.2
<i>Acinetobacter</i> species	21	1.1
<i>Serratia</i> species	20	1.0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	16	0.8
<i>Morganella morganii</i>	14	0.7
<i>Citrobacter</i> species	13	0.7
<i>Neisseria meningitidis</i>	6	0.3
<i>Burkholderia cepacia</i>	3	0.2
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	3	0.2
Other Gram-negative bacilli	8	0.4
Gram-positive organisms	731	38.3
<i>Staphylococcus aureus</i>	302	15.6
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	170	8.8
<i>Streptococcus faecalis</i>	77	4.0
Group A <i>Streptococcus</i> species	69	3.6
Other β -hemolytic streptococci	43	2.2
<i>Viridans streptococci</i>	37	1.9
<i>Streptococcus faecium</i>	29	1.5
<i>Bacillus</i> species	5	0.3
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	5	0.3
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	1	0.3
Yeast/fungi	160	8.2
<i>Candida albicans</i>	91	4.7
<i>Candida glabrata</i>	18	0.9
<i>Aspergillus/Mucor</i> species	14	0.7
<i>Blastomyces</i> species	10	0.5
<i>Candida tropicalis</i>	4	0.2
<i>Candida parapsilosis</i>	4	0.2
<i>Candida krusei</i>	3	0.2
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1	0.1
<i>Histoplasma</i> species	1	0.1
Other unidentified yeast	13	0.6
Anaerobes	69	3.6
<i>Clostridium difficile</i>	46	2.4
<i>Bacteroides fragilis</i>	15	0.8
Other clostridia	8	0.4
<i>Legionella</i> species	8	0.4
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	11	0.6

Antibiyotik Tedavisi – Ne Zaman?

- 2731 hastada mortalite %56.2
- 19 hasta ölüm öncesi etkili antibiyotik almamış
- 558 hasta hipotansiyon öncesi etkili antibiyotik almış
- 2154 hasta hipotansiyon başladıktan sonra etkili antibiyotik almış ve mortalite %58

Antibiyotik Tedavisi – Ne Zaman?



Reküren veya sürekli hipotansiyon başladıktan sonraki ilk 6 saatte, her saatlik gecikmede sağkalımda ortalama %7.6 azalma (%3.6-9.9)

Figure 1. Cumulative effective antimicrobial initiation following onset of septic shock-associated hypotension and associated survival. The x-axis represents time (hrs) following first documentation of septic shock-associated hypotension. *Black bars* represent the fraction of patients surviving to hospital discharge for effective therapy initiated within the given time interval. The *gray bars* represent the cumulative fraction of patients having received effective antimicrobials at any given time point.

Antibiyotik Tedavisi – Ne Zaman?

- Hipotansiyon sonrası etkili antibiyotik-sağkalım
 - İlk 30 dk. %82.7
 - İkinci 30 dk. %77.2
 - 6. saatte %42
- Hipotansiyon sonrası etkili antibiyotik için geçen zaman
 - Ortanca 6 saat
 - Ortalama Ortalama 13.51 ± 0.45 saat

Antibiyotik Tedavisi – Ne Zaman?

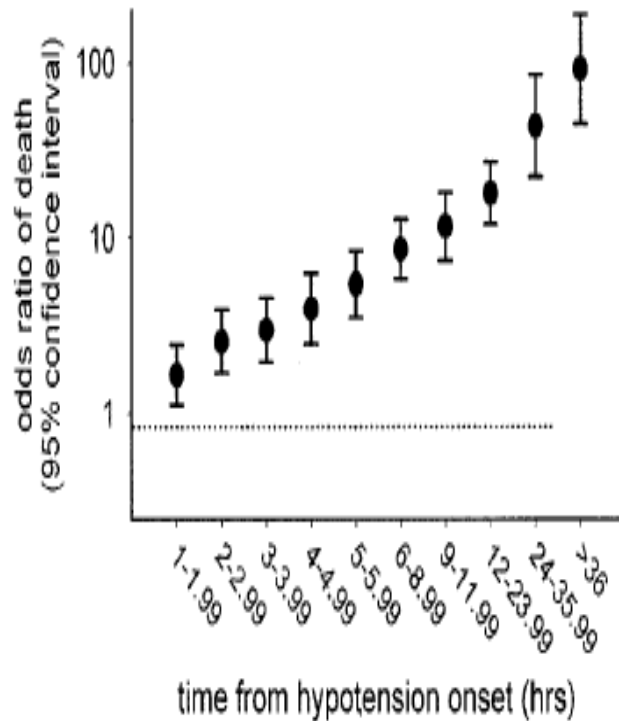


Figure 2. Mortality risk (expressed as adjusted odds ratio of death) with increasing delays in initiation of effective antimicrobial therapy. Bars represent 95% confidence interval. An increased risk of death is already present by the second hour after hypotension onset (compared with the first hour after hypotension). The risk of death continues to climb, though, to >36 hrs after hypotension onset.

- İlk 1 saate göre 2. saatte etkili AB verilmesi, hastane içi mortalite oranını artırıyor(OR 1.67; %95 CI, 1.12-2.48)
- Etkili antibiyotiğe kadar geçen zaman ile prognoz arasında güçlü ilişki mevcut($p < 0.0001$)

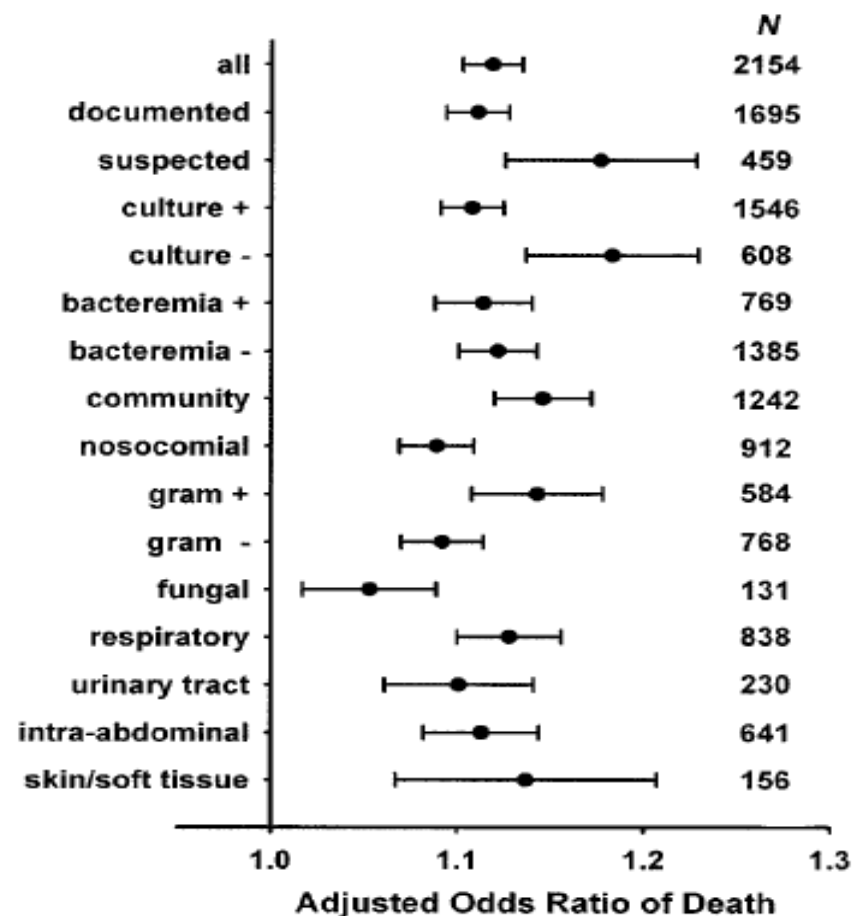


Figure 3. Relationship of antimicrobial delay to hospital mortality in major subgroups expressed as adjusted odds ratio of death per hour delay. Bars represent 95% confidence intervals. All major subgroups demonstrate a highly significant increase in mortality risk with increasing delays in administration of effective antimicrobial therapy following onset of sepsis-associated hypotension. For the overall group, mortality risk increases approximately 12% every hour relative to the risk in the previous hour. $p < .0001$ for all subgroups. *Culture +*, culture-positive infections; *culture -*, culture-negative infections; *bacteremia +*, bacteremic infections; *bacteremia -*, nonbacteremic infections; *community*, community-acquired infections; *nosocomial*, nosocomial infections; *gram +*, infections caused by Gram stain positive cocci; *gram -*, infections caused by Gram-negative bacilli; *fungal*, fungal infections; *respiratory*, all infections of the respiratory tract including pneumonia and empyema; *urinary tract*, all infections of the urinary tract including pyelonephritis (with or without obstruction) and perinephric abscesses but exclusive of infections of the reproductive tract; *intra-abdominal*, all infections localized to the intraabdominal space including peritonitis, cholangitis, cholecystitis, intraabdominal abscess, ischemic bowel, etc.; *skin/soft tissue*, soft tissue infections of skin, fascia, or skeletal muscle excluding surgical wound infections.

Sepsis – Zamanında Tedavi

- 2005-2006, ABD
- Acil servise başvuran, ağır sepsis veya septik şok tanısı alan 261 erişkin hasta
- Triyajdan antibiyotik verilene kadar geçen ortalama süre 119 dk.
- Triyajdan uygun antibiyotik verilene kadar geçen sürenin mortalite üzerine etkisi:
 - ≤ 1 saat ise mortalite %19.5
 - > 1 saat ise mortalite %33.2, $p=0.02$

Ampirik Tedavi Seçimi

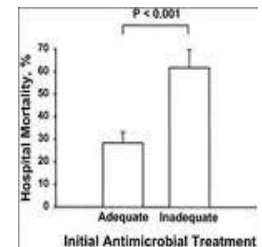
- Ampirik tedavi hastanın durumu ve lokal antibiyotik duyarlılıklarına göre tüm olası etkenleri kapsamalıdır
- Kombinasyon tedavisi (Beta-laktam ± Aminoglikozid veya Florokinolon)
 - Ağır sepsisli nötroopenik hastalar(2B)
 - Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp.(2B)
- *S. pneumoniae*'nin neden olduğu bakteriyemi ve septik şok: Beta-laktam + makrolid(2B)

Ampirik Tedavi Seçimi

- Kombinasyon 3-5 gün sürdürülmeli ve daha sonra de-eskalasyon
- Kritik hastalarda kombinasyon yararlı
 - Yüksek direnç oranları
 - Ampirik tedavinin uygunluğukombinasyonda daha yüksek

Kan Dolaşımı Enfeksiyonu – Yeterli Antibiyotik Tedavisi

- 1997-1999
- 4913 YBÜ hastası
- 492(%10) hastada kan dolaşımı enfeksiyonu
- Mortalite %38.4(189 hasta)
- Yeterli AB tedavisi mortalitesi %28.4
- Yetersiz AB tedavisi mortalitesi %61.9
OR 2.18, $p < 0.001$
- Yetersiz AB tedavisi mortalite için bağımsız risk faktörü (AOR 6.86, $p < 0.001$)



Ibrahim EH et al. Chest 2000

ATS HKP Klavuzu-2005

Tedavi Yaklaşımı (tüm pnömoniler için:hafif-orta-ağır)

❑ Erken ve risk faktörü yok

- Seftriakson
- Levofloksasin, Moksifloksasin, Siprofloksasin
- Ampisilin-Sulbaktam
- Ertapenem

❑ Geç veya risk faktörü var

Empiric Antibiotic Therapy for HAP

**HAP, VAP or HCAP Suspected
(All Disease Severity)**

**Late Onset (≥ 5 days) or Risk Factors for
Multi-drug Resistant (MDR) Pathogens
(Table 2)**

No

**Limited Spectrum
Antibiotic Therapy
(Table 3)**

Yes

**Broad Spectrum
Antibiotic Therapy
For MDR Pathogens
(Tables 4 & 5)**

Toplum Kökenli İA Enfeksiyon

Hafif-orta şiddette: perfore veya abseleşmiş apendisit ve diğer enfeksiyonlar

Monoterapi:

- Sefoksitin
- Ertapenem
- Moksifloksasin
- Tigesiklin
- Tikarsilin-Klavulanik asit

Solomkin JS et al. Clin Infect Dis 2010

Toplum Kökenli İA Enfeksiyon

Hafif-orta şiddette: perfore veya abseleşmiş apendisit ve diğer enfeksiyonlar

Kombinasyon tedavisi:

Metronidazol ile birlikte biri

- Sefazolin
- Sefuroksim
- Seftriakson
- Sefotaksim
- Siprofloksasin
- Levofloksasin

Toplum Kökenli İA Enfeksiyon

(WSES Klavuzu - 2013)

Ekstrabilyer

- GSBL için risk faktörü yok ve stabil hasta
 - Amoksisilin-Klavulanat IV veya Siprofloksasin IV + Metronidazol IV
- GSBL için risk faktörü var(Stabil)
 - Ertapenem
 - Tigesiklin
- Kritik hasta(GSBL için risk faktörü yok)
 - Piperasilin/tazobaktam

Sağlık Bakımı İle İlişkili İA Enfeksiyon

- Ampirik tedavide lokal mikrobiyolojik veriler kullanılmalıdır(A-II)
- Aminoglikozidler veya kolistin gerekebilir(B-III)
- De-eskalasyon yapılmalıdır(B-III)
- Kültürde *Candida* spp. üremişse antifungal tedavi(B-III)
- Ampirik olarak enterokoklar kapsanmalı
- Şüpheli veya kanıtlanmış MRSA enfeksiyonu için Vankomisin(A-III)

ATS Klavuzu-2005

Risk Faktörleri (Dirençli bakterilerle karşılaşma riski)

- ❑ Son 90 gün içinde antibiyotik tedavisi
- ❑ Hastanede kalış süresinin ≥ 5 gün
- ❑ Toplumda veya üniteye yüksek direnç oranları
- ❑ HCAP için risk faktörleri
 - Son 90 gün içinde ≥ 2 gün hastanede yatış
 - Bakımevinde veya uzun süreli bakım ünitesinde kalma
 - Evde infüzyon tedavisi(antibiyotikleri kapsayan)
 - 30 gün içinde kronik diyaliz
 - Evde yara bakımı
 - Aile içinde dirençli bakteri
- ❑ İmmünsüpresif hastalık ve/veya tedavi

Kriterlerin Performansı

- ❖ Fransa, YBÜ'ye yatış sırasında tarama
- ❖ Nazal, rektal ve ETA
- ❖ ÇİD (kolonizasyon veya enfeksiyon)
- ❖ 625 hastanın 83(%13)'ü ÇİD
- ❖ ÇİD için bağımsız risk faktörleri
 - Önceden AB kullanımı
 - Bakımevinde yaşamak
 - Önceden hastaneye yatış
- ❖ ATS/IDSA kriterleri
 - Duyarlılık %89, Özgüllük %39
 - NPV %96, PPV %19

Sürveyans Kültürleri

- ❖ ETA (haftada bir kez alındığında) kültürlerinin rehberlik ettiği başlangıç antibiyotik tedavisi %85 yeterli

Jung B et al. Intensive Care Med 2009

- ❖ ETA(haftada iki kez alındığında) kültürlerinin rehberlik ettiği başlangıç antibiyotik tedavisi %95 yeterli

Michel F et al. Chest 2005

- ❖ Tanıdan 1-3 gün önce alınan kültürlerle(ETA veya BAL), tanı sırasında alınan kültürler arasında benzerlik zayıf(0.63)

Sanders KM et al. J Crit Care 2008

Sürveyans Kültürleri

- ❖ Entübasyonun ilk günü alınan kültürün değeri, 2 günde bir alınan sürveyans kültürlerine göre geç dönem pnömoni etkenini tahmin etmede daha düşük

Gürsel G et al. Scand J Infect Dis 2010

- ❖ VIP tanısı öncesi ETA kültüründe *P.aeruginosa*, *A.baumannii* veya MRSA üremişse dikkate alınmalı

Joseph NM et al. Int J Infect Dis 2010

Moleküler Tanı Yöntemleri

- Etkenin hızlı saptanması
 - Uygun tedavi ve de-eskalasyon
- Kan dolaşımı enfeksiyonlarının tanısı
- Etkenin direnç profilinin belirlenmesi

Arnold HM et al. Semin Respir Crit Care Med 2011
Ecker DJ et al. Expert Rev Mol Diagn 2010

- Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
- 14 Mayıs 2012 ve 07 Kasım 2012
- Nozokomiyal sepsis tanısı alan 67 hastadan toplam 78 sepsis atağına ait örnek
- Kan kültürü ile aynı anda, aynı venden 3 ml kan EDTA'lı tüpe alındı
- +4 C'de ve en geç 3 gün içinde DNA ekstraksiyonu

Sepsis ataklarında kan kültürü ve PCR sonuçlarının uyumu

*kont: Kontaminasyon

**CI: Güven aralığı

	Kan kültürü pozitif	Kan kültürü negatif	Kan kültürü kont*	Toplam
PCR pozitif	20 (%25,6)	15 (%19,2)	-	35 (%44,9)
PCR negatif	5 (%6,4)	33 (%42,3)	4 (%5,1)	42 (%53,8)
PCR kont*	-	1 (%1,3)	-	1 (%1,3)
Toplam	25 (%32)	49 (%62,9)	4 (%5,1)	78 (%100)

Kapa değeri: 0,445 (p<0,001)

Genel uyum oranı: 20+33/78: %67,9	(%95 CI** %58-78)
PCR'ın pozitif kan kültürü ile uyumu: 20/25: %80	(%95 CI** %71-89)
PCR'ın negatif kan kültürü ile uyumu: 33/49: %67,3	(%95 CI** %57-78)

Kan kültürü ve PCR'ın izole edilen mikroorganizmalar bazında uyumu

*kont: kontaminasyon, **CI: güven aralığı

	Kan kültürü pozitif	Kan kültürü negatif	Kan kültürü kont*	Toplam
PCR pozitif	19	33	-	52
PCR negatif	8	33	4	45
PCR kont*	-	1	-	1
Toplam	27	67	4	98

Kapa değeri: 0,160 p=0,072

PCR'ın kan kültürü ile genel uyumu: 19+33/98: %53 (%95 CI** %43-63)

PCR'ın pozitif kan kültürü ile uyumu: 19/27: % 70,3 (%95 CI** %61-79)

PCR'ın negatif kan kültürü ile uyumu: 33/67: % 49,2 (%95 CI** %39-59)

PCR sonuçlarına göre sepsis ataklarında yapılabilecek tedavi değişiklikleri

* Hastanemizde yoğun bakım hastalarından üretilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının büyük kısmı kolistin dışındaki antibiyotiklere direnç göstermektedir.

** Hastanemizde yatan hastaların çoğunda özellikle de katetere bağlı enfeksiyonlardan izole edilen KNS'lerin çoğu metisiline dirençli suşlar olmaktadır.

Antifungal değiştirilebilir (n:1)
<i>Aspergillus fumigatus</i> sonucu öğrenildikten sonra flukonazol kesilip fungizon başlanabilirdi (n:1).
Antibiyotik eklenebilir (n:2)
<i>E. faecalis</i> sonucunun öğrenilmesi ve hastada VRE öküsi olması nedeniyle teikoplanin kesilip, daptomisin başlanabilirdi (n:1).
PCR ile <i>Enterobacter cloacae/aerogenes</i> sonucu öğrenildikten sonra sefepim başlanabilirdi (n:1).
Antibiyotik daha erken başlanabilir (n:7)
<i>A. baumannii</i> için kolistin daha erken başlanabilirdi. Kan kültüründe de <i>A. baumannii</i> üremiş ancak hasta örnek alımından 2 gün sonra kolistin başlanamadan ex olmuş (n:1).*
<i>A. baumannii</i> için kolistin daha erken başlanabilirdi. Hastanın diğer kültürlerinde de sadece kolistsine duyarlı <i>A. baumannii</i> üremeleri olmuş (n:2).*
KNS için teikoplanin daha erken başlanabilirdi. Eş zamanlı kan kültüründe de metisiline dirençli KNS üremesi olmuş (n:2).**
<i>S. maltophilia</i> için trimetoprim/sülfometaksazol daha erken başlanabilirdi. Kan kültüründe de <i>S. maltophilia</i> üremesi olmuş (n:2).

SeptiFast kullanılarak yapılan bazı çalışmalardaki kan kültürü ve PCR pozitifliği oranları

	Kan kültürü negatif PCR pozitif	Kan kültürü pozitif PCR negatif	Kan kültürü pozitif PCR pozitif	Kan kültürü negatif PCR negatif
F. Bloos ve ark. 2010	%22	%3	%13	%62
M. Avolio ve ark. 2010	%7	%9	%21	%63
C. Dierkes ve ark. 2009	%14	%9	%14	%63
N.Mancini ve ark. 2008	%14	%1	%19	%66
A. Vince ve ark. 2008	%23	%10	%10	%57
Westh ve ark. 2009	%14	%3	%11	%72
E. Tschiedel ve ark. 2012	%13	%6	%11	%70

YBÜ – Fungal İnfeksiyon – EPIC II

- 1265 YBÜ – 75 ülke
- 8 Mayıs 2007
- 14414 hasta (13976 erişkin)
- İnfeksiyon oranı %51
- İnfeksiyonu olan hastaların %70'inde dokümente infeksiyon mevcut
- %19 fungal
- Antifungal kullanım oranı %16

Vincent JL et al. JAMA 2009

EPIC II - Kandidemiler

- 14414 hasta
- 99 hastada kandidemi – 6.9/1000 hasta
- 61 hastada kandidemi, 38 hastada polimikrobiyal
- *Candida albicans*(70 hasta)
- Kandidemilerde mortalite %42.6

Kett DH et al. Crit Care Med 2011

Risk Değerlendirme Stratejileri

- 1998-1999, İspanya, 73 YBÜ
- >18 yaş, 7 gün yatış
- Yatışta ve haftada bir tarama kültürü
- 1669 hasta
 - 719 hastada kolonizasyon ve enfeksiyon yok
 - 883 hastada kolonizasyon
 - 97 hastada(%5.3) kanıtlanmış İK

Leon C et al. Crit Care Med 2006

Risk Değerlendirme Stratejileri

- Bağımsız risk faktörleri
 - Cerrahi sonrası YBÜ
 - TPN
 - Ciddi sepsis
 - Kolonizasyon
- Risk faktörlerinden “Kandida Skoru”
- Skor >2.5 alındığında
 - Duyarlılık %81
 - Özgüllük %74

Leon C et al. Crit Care Med 2006

Kandida Skoru YBÜ'de Yararlı mı?

- 36 Dahili-Cerrahi YBÜ
- 2006-2007
- 1107 nötroopenik olmayan erişkin hasta
- YBÜ yatış süresi ≥ 7 gün
- Klinik, fungal sürveyans kültürleri, BG, anti-kandida Ab
- 215 hastada kolonizasyon veya İK yok
- 834 hastada kolonizasyon
- 58 İK(37 kandidemi, 19 peritonit, 1 endoftalmit, 1 kandidemi + peritonit

Kandida Skoru YBÜ'de Yararlı mı?

- $CS < 3$ İK %2.3
- $CS \geq 3$ İK %13.8, $p \leq 0.001$

- $CS = 3$ İK %8.5
- $CS = 4$ İK %16.8
- $CS = 5$ İK %23.6

- $CI \geq 5$ İK %8.7
- $CI < 5$ İK %3.9

ESCMID Kandida Tanı Klavuzu-2012

- Kandidemi
 - Kan kültürü
 - Mannan/anti-mannan
 - BG

- İnvazif kandidiyaz
 - Kankültürü
 - BG

Kandida Skoru, Kolonizasyon İndeksi ve Beta-Glukan

- 377 sepsisli hasta
- YBÜ>5 gün, 95 hasta
- Kan kültürü, CS, CI, BG
- 16(%16.8) kanıtlanmış invazif fungal infeksiyon
- 14'ü invazif kandidiyaz(13 kandidemi)
 - 13 BG(+)
 - 10 CS $\geq$ 3
 - 7 CI $\geq$ 5

Kandida Skoru, Kolonizasyon İndeksi ve Beta-Glukan

- BG - CS - CI

PPV %72.2 – 57.1 – 27.3

NPV %98.7 – 97.2 – 91.7

- BG + CS ≥ 3

Duyarlılık %100 (artıyor)

NPV %100 (artıyor)

Özgüllük %83.5 (azalıyor)

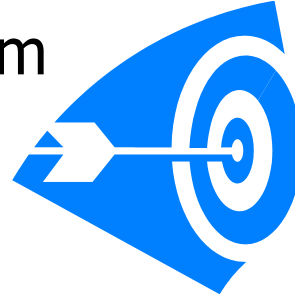
PPV %51.8 (azalıyor)

Kandidiyaz

- Hangi hastalara ampirik antifungal verilmeli?
 - AB tedavisine yanıtız(3-7 gün)
 - Kolonizasyon
 - Risk faktörleri ≥ 1 (Batin cerrahisi-anastomoz kaçağı, pankreatit vd.)
 - Hastanın durumunun ciddiye
 - Ağır sepsis
- Laboratuvar desteği
 - β -D-Glukan
 - Mannan/anti-mannan
 - PZR
 - Düşük PCT düzeyi

Deeskalasyon Tedavi Yöntemi

- ❑ En uygun geniş spektrum ile hemen başla
- ❑ Daha sonra kültür ve duyarlılığa göre spektrumunu daralt(tedaviyi zayıflatmadan)
- ❑ Uygun doz
- ❑ Uygun doz araları
- ❑ Optimum tedavi
- ❑ Serum düzeyleri
- ❑ İlaç etkileşimleri
- ❑ Tedavi süresi



- ❑ Enfeksiyon yeri ve ciddiyeti
- ❑ Hastaya ait faktörler
- ❑ Lokal epidemiyoloji ve direnç oranları

De-eskalasyon

- Antibiyotik tedavisi günlük olarak değerlendirilmeli ve de-eskalasyon yapılmalıdır(1B)
- De-eskalasyon hedefleri yeterli tedavinin önüne geçmemelidir

Sepsis - De-eskalasyon - Prognoz

- 493 çalışma
- RKÇ yok
- Etkili ve güvenli olduğuna dair yeterli kanıt yok

Silva BNG et al. Cochrane 2013

Sepsis ve Septik Şok

De-eskalasyon

- Prospektif gözlemsel çalışma
- 712 sepsis veya septik şoklu hasta
- 628 hasta değerlendirilebilmiş
- 219(%34.9) hastada de-eskalasyon

Garnacho-Montero J et al. Intensive Care Med 2014

Sepsis ve Septik Şok

De-eskalasyon

- Mortalite için bağımsız risk faktörleri
 - Septik şok
 - Kültür sonuçlandığında SOFA skoru
 - Yetersiz ampirik antibiyotik tedavisi
- De-eskalasyon mortalite açısından koruyucu(OR 0.58; %95 CI 0.36-0.93)

Kombinasyon Tedavisi

- *Pseudomonas aeruginosa*
- Karbapenem dirençli *K.pneumoniae*
- *Acinetobacter baumannii*
- *Stenotrophomonas maltophilia*

Pseudomonas aeruginosa - Bakteriyemiler

- Nötropenik hastalarda mortalite %48
- Nötropenik olmayan hastalarda %31

Wisplinghoff H et al. Clin Infect Dis 2003



- 47 çalışmanın alındığı meta-analiz(nötropenik hastalar)
- Kombinasyon ile monoterapi arasında ölüm oranları açısından fark yok(Pseudomonas enfeksiyonları için geçerli)
- Tedavi başarısızlığı: Aynı beta-laktam için fark yok, farklı beta-laktam için monoterapide daha az
- Tedavi başarısızlığı-ölüm oranları paralellik göstermiyor
- Bazı çalışmalarda ölüm oranları yok

- 64 çalışmanın alındığı meta-analiz(bağıışıklığı kırılmamış hastalar)
- Gram negatiflerin neden olduğu sepsis olgularında kombinasyon ile monoterapi arasında fark yok
- Genel olarak kombinasyon rejimlerinde nefrotoksisite daha sık
- *P.aeruginosa*'nın neden olduğu sepsis için kombinasyon ile monoterapi arasında fark yok
- Çalışmaların kalitesi yeterli değil

- 17 gram negatif bakteriyemi çalışması
- Meta-analiz
- *P.aeruginosa* için kombinasyon yararlı

Safdar N et al. Lancet Infect Dis 2004

- 305 hasta(1997-2002) – *P. aeruginosa* bakteriyemisi
- 64 hastada mortalite(%21)
- Başlangıçtaki uygun tedavi mortaliteyi anlamlı olarak azaltıyor(%17.8-30.7,p=0.018)
- Kombinasyon tedavisi alanlarda başlangıç uygun antibiyotik tedavisi anlamlı olarak yüksek(%79.4-65.5,p=0.011)
- Kombinasyon öneriliyor

P.aeruginosa Enfeksiyonlarında Tedavi

- Ciddi enfeksiyonlar
Beta-laktam + Aminoglikozid veya Kinolon
- Komplike Olmayan ÜSE
Monoterapi

KPC(+) *K. pneumoniae* -Tedavi

- 41 bakteriyemi
- Ortanca yaş 62(25-90)
- KİKDE(%31.7), HKP(%24.4), ÜSE(%17.1)
- 28 günlük mortalite %39
- Kombinasyon tedavisi(kesin tedavi olarak) yaşamın devamı açısından bağımsız koruyucu faktör (OR 0.07, p=0.02)

Qureshi Z et al. Antimicrob Agents Chemother 2010

KPC(+) *K. pneumoniae* -Tedavi

- Kombinasyon – mortalite 2/15(%13.3)
- Monoterapi – mortalite 11/19(%57.8), $p=0.01$
- En sık kombinasyon
 - Karbapenem + Kolistin
 - Karbapenem + Tigesiklin

Qureshi Z et al. Antimicrob Agents Chemother 2010

KPC(+) *K. pneumoniae* - Tedavi

- 2010-2011, ÇM(3), İtalya
- 125 Kan Dolaşımı Enfeksiyonu – KPC-Kp
- 30 günlük mortalite %41.6
- Monoterapide(tigesiklin, kolistin, gentamisin) mortalite %54.3
- Kombinasyonda(2 veya 3 AB) mortalite %34.1, p=0.02

KPC(+) *K. pneumoniae* - Tedavi

- 2010-2013, ÇM(5), İtalya, KPC-Kp
- 447 Bakteriyemi
- 214 Bakteriyemi ile seyretmeyen enfeksiyon
- İn vitro etkili 2 ilaç kombinasyonu ile daha düşük mortalite(OR, 0.52)
- Meropenem MİK ≤ 8 mg/L ise, meropenem içeren kombinasyonlarda daha yüksek sağkalım

Tumbarello M et al. J Antimicrob Chemother 2015

OXA-48(+) Enterobacteriaceae

- 36 Kan Dolaşımı Enfeksiyonu, KDE
- 26 *K.pneumoniae*
- 28.gün mortalitesi %50
- Kolistin içeren kombinasyonlarda mortalite daha az($p<0.001$)

Balkan İİ et al. Int J Infect Dis 2014

KD-*K.pneumoniae*

- 2009-2010, ÇM(19), Yunanistan
- 127 hasta(39 KİKDE, 35 VIP)
- Kolistin direnci %20
- Tigesiklin direnci %33
- Gentamisin direnci %21
- Amikasin direnci %64
- 14. gün mortalitesi %23.5
- Klinik yanıtsızlık %45.2
- Kolistin alan hastalarda klinik yanıt daha iyi

KDE – Polimiksin - Metaanaliz

- 19 kontrollu ve 6 tek kollu çalışma
- 1086 hasta
- Kontrollü çalışmalarda polimiksin ile tedavi edilen gruplarla kontrol grupları arasında mortalite, klinik yanıt ve mikrobiyolojik yanıt açısından fark yok

KDE – Polimiksin - Metaanaliz

- Alt grup analizinde polimiksin kombinasyonunda, polimiksin monoterapisine ve kontrol grubuna göre mortalite(28. veya 30.gün) düşük (OR, 0.36, $p<0.01$ ve OR,0.49, $p<0.01$)

KDE – Kombinasyon - Metaanaliz

- 20 randomize olmayan çalışma
- 692 hasta
- Bakteriyemi, pnömoni, ÜSE
- Kombinasyon - Mortalite
 - Tigesiklin + Gentamisin %50
 - Tigesiklin + Kolistin %64
 - Karbapenem + Kolistin %67

KDE – Kombinasyon - Metaanaliz

- Monoterapi – Mortalite
 - Kolistin %57
 - Tigesiklin %80
- 194 Bakteriyemi
 - Kombinasyonda mortalite daha az

Falagas ME et al. Antimicrob Agents Chemother 2014

KPC(+) *K. pneumoniae* - Fosfomisin

- 11 erişkin hasta
- Bakteriyemi, VIP, ÜSE, CAE
- Fosfomisin 4x4 g IV
- Renal yetm veya >70 yaş 4x2 g IV
- Kombinasyon(Kolistin 6, Genta 3, Pip/Tazo1)
- Hastane içi mortalite %18.2

Michapoulos A et al. Clin Microbiol Infect 2010

Table 2. Potential Treatment Algorithm for Carbapenem-Resistant KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae**

Infection Source	Empiric Treatment: Core Drugs	Empiric Treatment: Possible Adjunct Drugs	Antimicrobial Susceptibility Directed Treatment Considerations
Bloodstream	- High-dose meropenem or doripenem - And polymyxin B	- Aminoglycoside - Tigecycline - Fosfomycin - Rifampin	Meropenem/doripenem: - MIC ≤ 16 $\mu\text{g/mL}$ continue high-dose meropenem/doripenem - MIC > 16 $\mu\text{g/mL}$ consider alternative in vitro active antimicrobial^a
Lung	- High-dose meropenem or doripenem - And polymyxin B	- Tigecycline - Aminoglycoside - Fosfomycin - Rifampin	Polymyxin B/colistin: - MIC ≤ 2 $\mu\text{g/mL}$ continue polymyxin B/colistin^{b,c} - MIC > 2 $\mu\text{g/mL}$ consider alternative in vitro active antimicrobial
Gastrointestinal/ biliary tract	- High-dose meropenem or doripenem - And polymyxin B - And high-dose tigecycline	- Fosfomycin - Rifampin	If both meropenem/doripenem MIC (> 16 $\mu\text{g/mL}$) and polymyxin B/colistin MIC (> 2 $\mu\text{g/mL}$), then consider a high-dose tigecycline-based regimen or a dual carbapenem-based regimen^{d,e}
Urine	- High-dose meropenem or doripenem - And fosfomycin^g - Or aminoglycoside^g	- Colistin - Aminoglycoside	If pan-drug-resistant infection, select case-reports support dual carbapenem-based regimen^a Tigecycline: - MIC ≤ 1 $\mu\text{g/mL}$ consider tigecycline^d - MIC > 1 $\mu\text{g/mL}$ consider alternative in vitro active antimicrobial Fosfomycin^f: - MIC ≤ 32 $\mu\text{g/mL}$ consider fosfomycin - MIC > 32 $\mu\text{g/mL}$ consider alternative in vitro active antimicrobial Aminoglycoside: - MIC ≤ 2 $\mu\text{g/mL}$ (Gentamicin/ Tobramycin) or ≤ 4 $\mu\text{g/mL}$ (Amikacin) consider aminoglycoside - MIC > 2 (Gentamicin/ Tobramycin) or > 4 $\mu\text{g/mL}$ (Amikacin) consider alternative in vitro active antimicrobial

Abbreviations: CRE, carbapenem-resistant enterobacteriaceae; KPC, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; MBL, metallo- β -lactamase; MIC, minimum inhibitory concentration; OXA, oxacillinase.

*CRE infections are complicated and associated with high mortality; always consult a local infectious diseases expert in the management of serious CRE infections and always base treatment on antimicrobial susceptibility results. If the pathogen is suspected to be a MBL or OXA-48, aztreonam may be a preferred empiric core drug. If aztreonam MIC ≤ 8 $\mu\text{g/mL}$, consider continuing aztreonam at a dose of 6 to 8 g/day split into 3–4 doses that are given as 3–4 hours infusion. For patients who are critically ill or with deep-seated infections, consider empiric and antibiogram-directed combination therapy with 3 drugs. There are limited clinical data supporting the use of aminoglycosides, rifampin, and fosfomycin. If any of these drugs have in vitro activity and are selected for use (especially for infections outside the urinary tract for aminoglycosides and fosfomycin), consider use in combination with 2 other in vitro active drugs due the potential for the emergence of on-treatment resistance.

^a Pharmacokinetic data have found that high-dosed, prolonged infusion meropenem has a high probability of target attainment up to an MIC of 16 $\mu\text{g/mL}$. However, mortality may be higher with meropenem MICs ≥ 8 $\mu\text{g/mL}$. Strongly consider combination therapy with moderately elevated (≥ 4 $\mu\text{g/mL}$) to elevated (≥ 8 –16 $\mu\text{g/mL}$) meropenem MICs.

^b May be difficult to achieve adequate plasma concentrations of polymyxin B/colistin with a polymyxin B/colistin MIC of 1–2 $\mu\text{g/mL}$.

^c There are several challenges associated with polymyxin B/colistin MIC testing (see refs. [77, 78] for more information).

^d High-dose tigecycline should always be considered if a tigecycline-based regimen is used. If tigecycline is used as an adjunct drug, consider the tigecycline MIC and risks and benefits of using high dosing vs traditional dosing.

^e Dual carbapenem-based regimen should include high-dose meropenem or high-dose doripenem and ertapenem 1 gm daily, and it may be most effective in combination with a third drug.

^f Oral fosfomycin should not be used for management of infections outside the urinary tract. Intravenous fosfomycin is not available in the United States. See text and Table 3 for more information on fosfomycin treatment.

^g Urinary tract infections in noncritically ill patients may be successfully treated with monotherapy with in vitro active fosfomycin or an aminoglycoside. However, combination therapy may still be warranted due to the potential for the emergence of resistance. In critically ill patients, strongly consider combination therapy.

Stenotrophomonas maltophilia

- Kombinasyon tedavisi
- TMP/SMX(TMP $\geq$ 15 mg/kg/gün)

Safdar A. Clin Infect Dis 2007

- TMP/SMX(2x320/1600mg IV) veya Levofloksasin veya Moksifloksasin + Tik/Klav veya Seftazidim(3x2 g IV) veya Sefepim(2x2 g IV)

Muder RR. Semin Respir Crit Care Med 2007

Stenotrophomonas maltophilia

- TMP/SMX dışındaki seçeneklerde klinik başarı :
49 hastanın değerlendirilmesi
 - Siprofloksasin monoterapisi ya da kombinasyonu %90
 - Seftriakson ya da seftazidim kombinasyonu %75

Falagas ME et al. J Antimicrob Chemother 2008

- Ciddi enfeksiyonlar
 - TMP/SMX + Tik/Klav, TMP/SMX + Florokinolon,
Polimiksin + Rifampin

Nyc O. Folia Microbiol 2010

- Menenjit
 - TMP/SMX + Sipro(2x400mg IV)

Yemişen M et al. Int J Infect Dis 2008

Acinetobacter baumannii

- Kolistin kombinasyonu monoterapiye göre
 - Yüksek eradikasyon
 - Yüksek sağkalım
- Sulbaktam ve karbapenemli kombinasyonlar arasında fark yok

Batirel A et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2014

Tedavi Süreleri

- Önerilen süreler 7-10 gün
- Daha uzun süreler(2C)
 - Yavaş klinik yanıt
 - S. aureus* bakteriyemisi
 - Kandidemi

Tedavi Süreleri

- Kanıta dayalı bilgi eksikliği
- Merkezler arasında farklılıklar
- Daha uzun süre tedavi
 - Dökümente edilmiş enfeksiyonlar
 - Dirençli bakteriler
 - Klinik tablo ağırlığı
- Kısa süreli tedavi: Başarısızlık ve nükslere neden olur hipotezi
- Uzun süreli tedavi: Direnç, yan etkiler, maliyet
- >10 gün=uzun süreli tedavi

Ventilatörle İlişkili Pnömoni Tedavisinde 8 ile 15 Günlük Sürelerin Karşılaştırılması

- Prospektif, randomize, çift-kör
- 51 YBÜ, 1999-2002
- 401 VİP(BAL ile tanı almış)
- 197 hasta 8 gün, 204 hasta 15 gün
- Primer değerlendirme hedefleri :28 gün izlem
 - Ölüm
 - Rekürrens
 - Antibiyotiksiz gün
- Sekonder değerlendirme hedefleri
 - MV(-) gün, YBÜ'de kalış vd.

Chastre J et al. JAMA 2003

Ventilatörle İlişkili Pnömoni Tedavisinde 8 ile 15 Günlük Sürelerin Karşılaştırılması

■ Sonuçlar

Mortalite(28.gün)

8 günlük tedavi: **%18.8**

15 günlük tedavi: **%17.2**

Rekürrens

Nüks Süper enf

8 günlük tedavi: **%28.9**

%16.8 %19.8

15 günlük tedavi: **%26**

%11.3 %18.6

NFGNB-Rekürrens

Nüks Süper enf

8 günlük tedavi: **%40.6**

%32.8 %20.3

15 günlük tedavi: **%25.4**

%19 %12.8

Kateterle İlişkili Üriner Sistem Enfeksiyonları

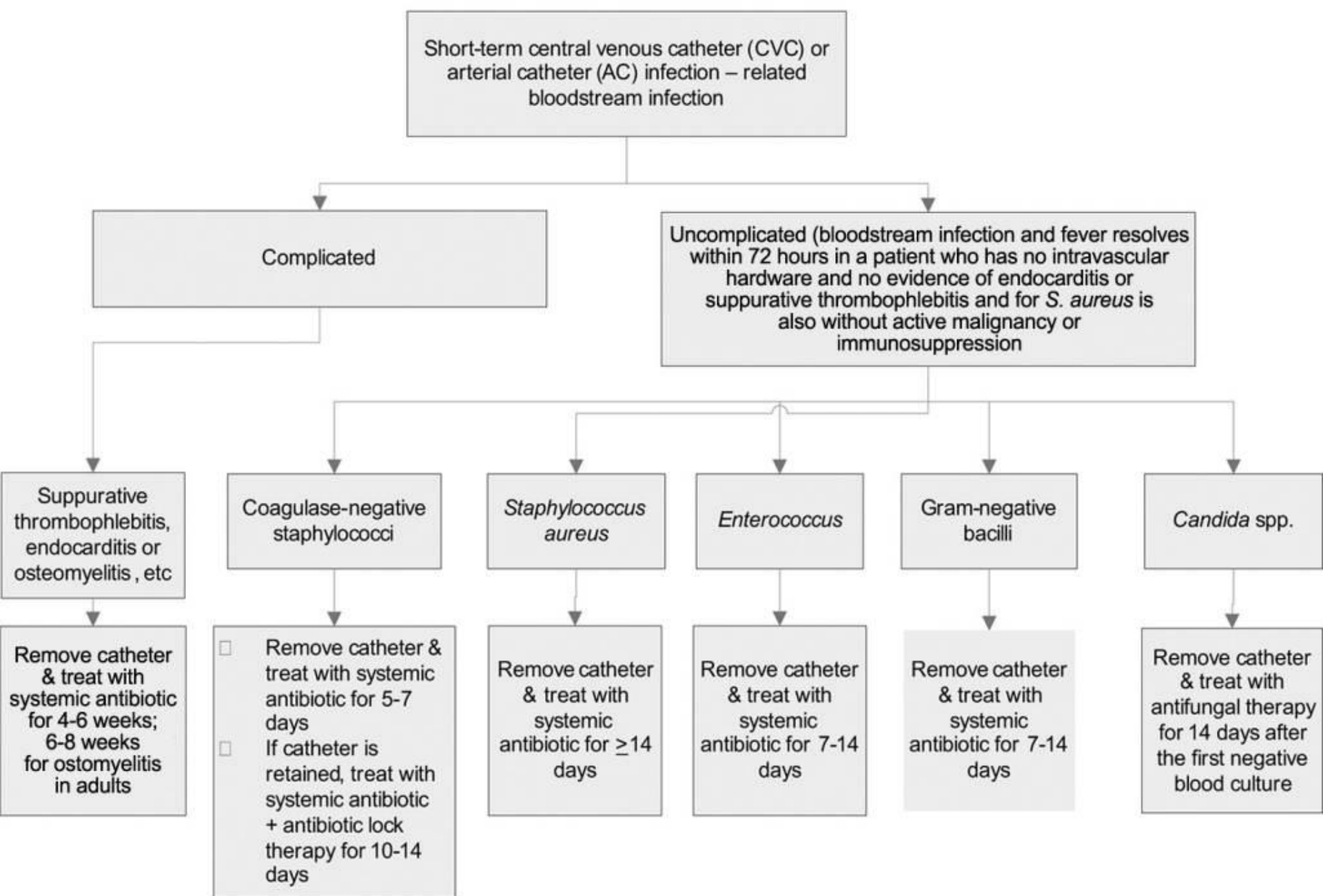
- Semptomları çabuk iyileşen hastalarda 7 gün (A-III)
- Yavaş iyileşen, geç yanıt alınanlarda 10-14 gün(A-III)
- 65 yaş ve daha küçüklerde, üst üriner sistem enfeksiyonu yoksa, kateter çıkarıldıktan sonra 3 gün(B-II)

Hooton T et al. Clin Infect Dis 2010

Kateterle İlişkili Kan Dolaşımı Enfeksiyonları

- *S.aureus* $\geq$ 14 gün
- GNB 7-14 gün
- KNS 5-7 gün

Mermel LA et al. Clin Infect Dis 2009



Intraabdominal Enfeksiyonlar

- İntraabdominal enfeksiyonlar: Eğer odak kontrolü sağlanmışsa tedavi süresi 4-7 gün(B-III)
- Cerrahi sonrası gelişen gram (+) bakteri enfeksiyonları: Düşkün bir hasta değilse ya da bağışıklığı kırılmış bir hasta değilse 7 gün geçilmemelidir

Mazuski JE. Surgical Infections 2002
Solomkin JS et al. Clin Infect Dis 2010

PCT – Antibiyotik Yönetimi

- 7 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizi
- YBÜ çalışmaları(6 erişkin ve 1 çocuk)
- PCT- Antibiyotik kesilme
 - Tepe değerinin %80'inden fazla azalma veya ≥ 0.25 - < 0.5 $\mu\text{g/L}$
 - Enfeksiyonda iyileşme + < 1 $\mu\text{g/L}$ veya > 1 $\mu\text{g/L}$ ve 3 gün içinde başlangıç değerinin %25-35'ine düşmesi

PCT – Antibiyotik Yönetimi

- Sepsiste iyileşme + $PCT \leq 1 \mu\text{g/L}$ veya 3 gün içinde başlangıç değerinin %25-35'inden daha düşük olması
- $PCT \geq 1 \mu\text{g/L}$ ise, 5. gündeki değer başlangıç değerinin %10'undan düşük veya $< 0.25 \mu\text{g/L}$
- $PCT < 1 \mu\text{g/L}$ ise, 3. gündeki değer $< 0.1 \mu\text{g/L}$ olması

PCT – Antibiyotik Yönetimi

- Daha az antibiyotik kullanımı($p<0.001$)
- 28. gün mortalitesinde fark yok
- Relaps ve reenfeksiyonda fark yok
- Yeni çalışmalar devam ediyor

Kopterides P et al. Crit Care Med 2010

Prokalsitonin

- Sepsis tanısı sonrası belirgin enfeksiyon yok ise düşük PCT ve benzeri belirteçler antibiyotiklerin kesilmesinde yardımcı olabilir(2C)

Viral Enfeksiyon

- Ağır sepsis veya septik şoklu hastalarda, viral neden düşünüülüyorsa antiviral tedavi mümkün olduğunca erken başlanmalıdır(2C)
- İnfluenza
- CMV ???

SIRS

- Eğer SIRS nedeni enfeksiyon dışı ise antibiyotik kullanılmamalıdır(UG)

Kaynak Kontrolü

- Odak aranmalı ve kaynak kontrolü ilk 12 saatte yapılmalıdır(1C)
- Septik şokta mümkünse drenaj(UG)
- Kaynak kateter ise çıkarılmalı(UG)

Özet

- Erken başlanmalı
- Uygun ampirik tedavi
- De-eskalasyon
- Gereksiz uzatmamalı

