

Sepsiste 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
- FK/FD
- Fungal sepsis – Antifungal tedavi
- De-eskalasyon
- Kombinasyon tedavisi
- Tedavi süreleri
- Viral enfeksiyonlar
- Kaynak kontrolü

Sepsis-3

- Sepsis: Enfeksiyona karşı disregüle konak yanıtının neden olduğu yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu
- Organ Disfonksiyonu: Toplam SOFA skorunda ≥ 2 akut değişim

Singer M et al. JAMA 2016

Table 1. Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score^a

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
Pao ₂ /Fio ₂ , mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, ×10 ³ /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
Cardiovascular	MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) ^b	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 ^b	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^b
Central nervous system					
Glasgow Coma Scale score ^c	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d				<500	<200

Abbreviations: Fio₂, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; Pao₂, partial pressure of oxygen.

^a Adapted from Vincent et al.²⁷

^b Catecholamine doses are given as μg/kg/min for at least 1 hour.

^c Glasgow Coma Scale scores range from 3-15; higher score indicates better neurological function.

Sepsis-3

- qSOFA skoru
 - Solunum sayısı $\geq 22/\text{dk}$
 - Mental durum değişikliği
 - KB $\leq 100 \text{ mm Hg}$
- Septik Şok: Sepsis tanısı alan bir hastada OAB $\geq 65 \text{ mm Hg}$ olarak sürdürmek için vazopressör gereksinimi olması ve serum laktat $> 2\text{mmol/L}$ (18 mg/dl)

Table 1 Determination of the quality of evidence

Underlying methodology

1. High: RCTs
2. Moderate: Downgraded RCTs or upgraded observational studies
3. Low: Well-done observational studies with RCTs
4. Very Low: Downgraded controlled studies or expert opinion or other evidence

Factors that may decrease the strength of evidence

1. Methodologic features of available RCTs suggesting high likelihood of bias
2. Inconsistency of results, including problems with subgroup analyses
3. Indirectness of evidence (differing population, intervention, control, outcomes, comparison)
4. Imprecision of results
5. High likelihood of reporting bias

Main factors that may increase the strength of evidence

1. Large magnitude of effect (direct evidence, relative risk > 2 with no plausible confounders)
2. Very large magnitude of effect with relative risk > 5 and no threats to validity (by two levels)
3. Dose-response gradient

RCT = randomized clinical trial

Table 3 Comparison of 2016 grading terminology with previous alphanumeric descriptors

	2016 Descriptor	2012 Descriptor
Strength	Strong	1
	Weak	2
Quality	High	A
	Moderate	B
	Low	C
	Very Low	D
Ungraded strong recommendation	Best Practice Statement	Ungraded

Tanı

- Antibiyotik tedavisinden önce kültür alınmalıdır(BPS)
- Kan kültürleri: 2 set(aerob ve anaerob) veya daha fazla
- Tüm kan kültürleri aynı zamanda alınabilir
- Şüphelenilen enfeksiyon odağından kültür
- Tüm odaklardan kültür alınması uygun olmayan antibiyotik tedavisine yol açabilir

Tanı

- SVK >48 saat ve sepsis şüphesi
- Enfeksiyon odağı belirgin olarak saptanamamış ya da kateterle ilişkili sepsis şüphesi varsa
- 1 set kan kültürü SVK'den alınmalı
- SVK ile ilişkili sepsis şüphesinde SVK çıkarılmalı

Tanı

- SVK ile ilişkili sepsis şüphesi olmayan ve başka enfeksiyon odağı şüphesi olan hastada en azından bir adet periferik kandan kültür alınmalı
- Buna ek olarak alınacak kan kültürleri için öneriler;
 - Tümü periferik alınabilir
 - Tüm intravasküler kateterlerden ayrı ayrı alınabilir
 - İntravasküler cihazın lümenlerinden alınabilir

Moleküler Tanı

- Farklı teknolojiler mevcut
- Klinik deneyim yeterli değil
- Validasyon gerekli
- Kan kültürlerine destek olabilir

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

Mr-PCR ve PCR/Electrospray ionization-mass spectrometry(ESI-MS)

■ mr-PCR

-Özgüllüğü duyarlılığından daha iyi

Warhurst G. Health Technol Assess 2015

Dark P. Intensive Care Med 2015

Warhurst G. Intensive Care Med 2015

Dinç F. Minerva Anesthesiologica 2016

■ PCR/ESI-MS

-Duyarlılık daha iyi görünüyor

Jordana-Lluch E. PLOSone 2015

Vincent JL. Crit Care Med 2015

Comparison of blood culture and multiplex real-time PCR for the diagnosis of nosocomial sepsis

Fatih DINÇ¹, Halis AKALIN², Cüneyt ÖZAKIN¹, Melda SINIRTAŞ¹, Nesrin KEBABÇI²,
Remzi IŞÇİMEN³, Nermin KELEBEK GİRGİN³, Ferda KAHVECI³

BACKGROUND: In many cases of suspected sepsis, causative microorganisms cannot be isolated. Multiplex real-time PCR generates results more rapidly than conventional blood culture systems.

METHODS: In this study, we evaluated the diagnostic performance of multiplex real-time PCR (LightCycler® SeptiFast, Roche, Mannheim, Germany), and compared with blood cultures and cultures from focus of infection in nosocomial sepsis.

RESULTS: Seventy-eight nosocomial sepsis episodes in 67 adult patients were included in this study. The rates of microorganism detection by blood culture and PCR were 34.2% and 47.9%, respectively. Sixty-five microorganisms were detected by both methods from 78 sepsis episodes. Nineteen of these microorganisms were detected by both blood culture and PCR analysis from the same sepsis episode. There was statistically moderate concordance between the two methods ($\kappa=0.445$, $P<0.001$). There was no significant agreement between the blood culture and PCR analysis in terms of microorganism detected ($\kappa=0.160$, $P=0.07$). Comparison of the results of PCR and cultures from focus of infection revealed no significant agreement ($\kappa=0.110$, $P=0.176$). However, comparison of the results of PCR and blood cultures plus cultures from focus of infection (positive blood culture and/or positive culture from focus of infection) showed poor agreement ($\kappa=0.17$, $P=0.026$). When the blood culture was used as the gold standard, the sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of PCR in patients with bacteremia was 80%, 69%, 57% and 87%, respectively.

CONCLUSIONS: SeptiFast may be useful when added to blood culture in the diagnosis and management of sepsis.

(Cite this article as: Dinç F, Akalin H, Özakin C, Sinirtaş M, Kebabçi N, Işçimen R, et al. Comparison of blood culture and multiplex real-time PCR for the diagnosis of nosocomial sepsis. Minerva Anestesiologica 2016;82:301-9)

Key words: Sepsis - Real-time polymerase chain reaction - Cell culture techniques.

Antibiyotik Tedavisi - Zamanlama

- Sepsis – septik şok tanısından sonraki ilk 1 saat içinde IV antibiyotik tedavisi başlanmalıdır(güçlü öneri-orta kalitede kanıt)

Rhodes A et al. Intensive Care Med 2017

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 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

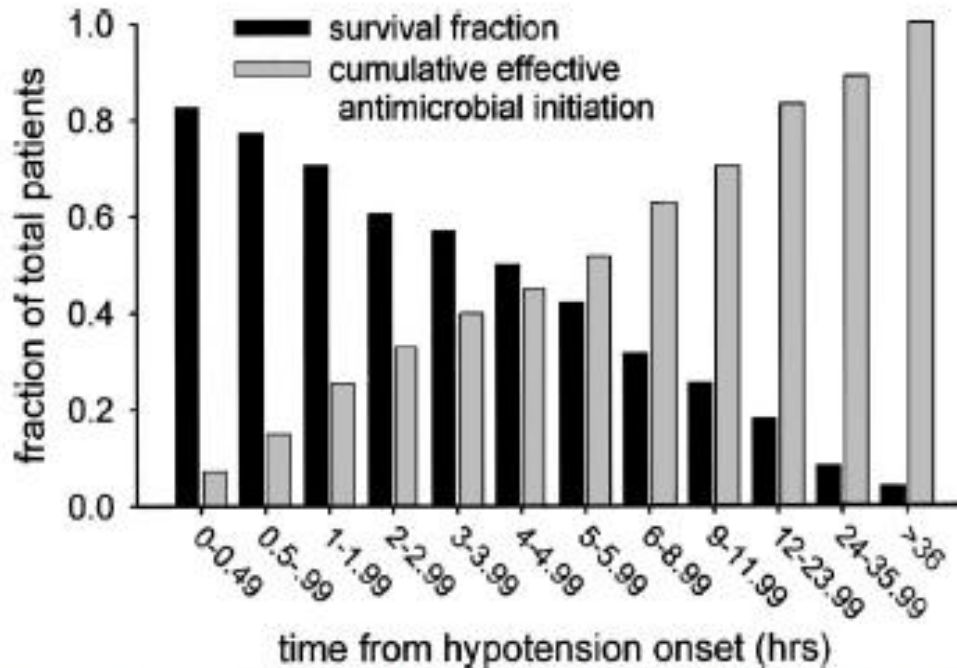
Table 3. Suspected primary microbiologic pathogens in septic shock

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?

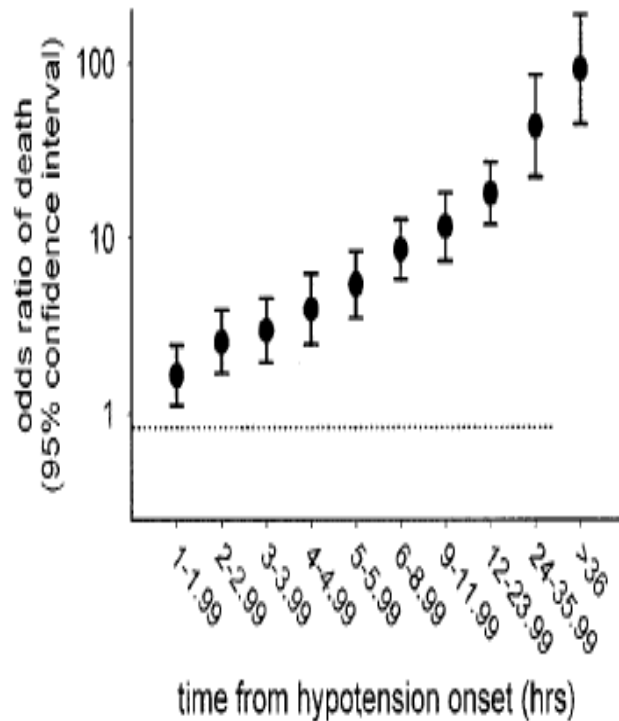


Figure 2. Mortality risk (expressed as adjusted odds ratio of death) with increasing delays in initiation of effective antimicrobial therapy. Bars represent 95% confidence interval. An increased risk of death is already present by the second hour after hypotension onset (compared with the first hour 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($p < 0.0001$)

Ampirik Antibiyotik Tedavisi

- Ampirik tedavi tüm olası etkenleri kapsamalıdır(güçlü öneri-orta kalitede kanıt)
- Kültür- antibiyogram sonucuna ve/veya yeterli klinik iyileşmeye göre de-eskalasyon yapılmalıdır(BPS)

Ampirik Antibiyotik Seçimi

- Anamnez
- Klinik durum
- Lokal epidemiyoloji

Ampirik Antibiyotik Seçimi

- Hastaya ait faktörler
 - Enfeksiyonun yeri
 - Altta yatan hastalık
 - Kronik organ yetmezliği
 - Kullandığı ilaçlar
 - İnvazif işlem ve cihazlar
 - Bağışıklığın kırılması
 - İmmünsüpresyon
 - Dirençli bakteri ile enfeksiyon ya da kolonizasyon
 - Son 3 ay içinde antibiyotik kullanımı
 - Enfeksiyon hangi ortamda gelişmiş

Sepsis tedavisinde seçilen antibiyotik

- 1.Bakterisidal olmalı

- 2.IV verilmelidir

Toplum Kökenli Sepsis

Üriner Sistem ?

3.kuşak sefalosporin(Seftriakson veya Sefotaksim) veya Florokinolon

Pnömoni ?

2.(Sefuroksim) veya 3. kuşak sefalosporin(Seftriakson veya Sefotaksim) veya Ampisilin/Sulbaktam

Legionella şüphesi varsa makrolid veya florokinolon tedaviye eklenir.

Toplum Kökenli Sepsis

Intraabdominal Enfeksiyon ? Pelvik Enfeksiyon ?

Ampisilin/Sulbaktam+Aminoglikozid

Sefotaksim veya Seftriakson+Metronidazol

Klindamisin+Aminoglikozid

Cilt ve Yumuşak Doku?, Toksik Şok Sendromu?

Sefazolin

Ampisilin/Sulbaktam

Kaynak belli değilse

3.kuşak sefalosporin + Metronidazol

Ampisilin/Sulbaktam ± Aminoglikozid

ÜSE- Dirençli Bakteri - Ne zaman?

- Yakın zamanda üriner sisteme girişim
- Yakın zamanda antibiyotik kullanımı

GSBL(+) *E. coli* ve *K. pneumoniae* Riski

- Toplum kökenli/başlangıçlı ÜSE
- Bağımsız risk faktörleri
 - Öncesinde ürolojik operasyon geçirilmesi
 - Son 3 ay içinde kinolon veya sefalosporin kullanımı

Yılmaz E et al. J Chemother 2008

GSBL(+) *E.coli* veya *K.pneumoniae* Piyelonefrit Tedavisi

- GSBL için risk faktörleri varsa ampirik tedavide ilk seçenek ertapenem olmalıdır
- İzole edilen etken duyarlı ise:
 - Aminoglikozid
 - Pip/Tazo
 - Siprofloksasin
 - TMP/SMX ile tedavi sürdürülebilir

Bazaz R et al. J Antimicrob Chemother 2010

Park SH et al. J Antimicrob Chemother 2014

Khawcharoenporn T et al. Emerg Med Int 2013

Han SB et al. BMC Infect Dis 2015

Kombinasyon Tedavisi

- Septik şokta ampirik antibiyotik tedavisinin kombinasyon(en olası bakteriyel etken veya etkenlere karşı) şeklinde verilmesi destekleniyor (zayıf öneri-düşük kalitede kanıt)
- Bakteriyemi ve sepsis(şok olmaksızın) gibi diğer ciddi enfeksiyonlarda tedavinin devamında rutin olarak kombinasyon önerilmiyor(zayıf öneri-düşük kalitede kanıt)

Antibiyotik Önerileri - Terminoloji

- Ampirik tedavi: Enfeksiyon etkeninin kesin olarak tanımlanmadığı durumlarda başlanan tedavi
- Hedeflenmiş/Kesinleşmiş tedavi: Mikrobiyolojik identifikasyon sonrası bir etkene yönelik(mono veya kombine olabilir fakat geniş spektrumlu değil)
- Geniş spektrumlu tedavi: Bir veya birden fazla antimikrobik ajanın genellikle ampirik tedavide özel olarak olası etkenlere karşı kullanılması(örneğin pip/tazo, vankomisin ve antifungal)

Antibiyotik Önerileri - Terminoloji

- Kombinasyon tedavisi: Bilinen veya şüphelenilen etkenlere karşı, spektrumu genişletmekten ziyade patojenin hızlı olarak ortadan kaldırılması için birden fazla (genellikle etki mekanizmaları farklı) antibiyotiğin kullanılması (örneğin gram negatifler için Pip/Tazo + AG veya FQ)
- Beta-laktam + Klindamisin (Streptokoklara bağlı septik şok)
- Makrolid + Beta-laktam (İmmün modülatör etki)

Kombinasyon Tedavisi

- Nötropenik sepsis/bakteriyemide kombinasyon önerilmiyor(güçlü kanıt-orta kalitede kanıt)
- Septik şokta başlangıçta kombinasyon yapılmışsa, klinik iyileşmeye ve/veya enfeksiyonun rezolüsyonuna bağlı olarak, ilk birkaç gün içinde de-eskalasyon ile birlikte kombinasyon tedavisinden vazgeçilmelidir. Hem hedeflenmiş hem de ampirik tedavi için bu öneri yapılmıştır(BPS)

Ampirik Tedavi Seçimi(SSC-2012)

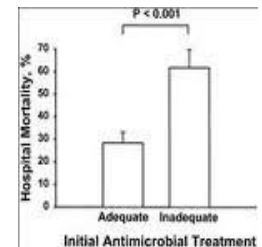
- Kombinasyon 3-5 gün sürdürülmeli ve daha sonra de-eskalasyon
- Kritik hastalarda kombinasyon yararlı
 - Yüksek direnç oranları
 - Ampirik tedavinin uygunluğukombinasyonda daha yüksek

Kombinasyon – Uygun Tedavi

- 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

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)**

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

Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society

Andre C. Kalil,^{1,a} Mark L. Metersky,^{2,a} Michael Klompas,^{3,4} John Muscedere,⁵ Daniel A. Sweeney,⁶ Lucy B. Palmer,⁷ Lena M. Napolitano,⁸ Naomi P. O'Grady,⁹ John G. Bartlett,¹⁰ Jordi Carratalà,¹¹ Ali A. El Solh,¹² Santiago Ewig,¹³ Paul D. Fey,¹⁴ Thomas M. File Jr,¹⁵ Marcos I. Restrepo,¹⁶ Jason A. Roberts,^{17,18} Grant W. Waterer,¹⁹ Peggy Cruse,²⁰ Shandra L. Knight,²⁰ and Jan L. Brozek²¹

Table 2. Risk Factors for Multidrug-Resistant Pathogens

Risk factors for MDR VAP

- Prior intravenous antibiotic use within 90 d
- Septic shock at time of VAP
- ARDS preceding VAP
- Five or more days of hospitalization prior to the occurrence of VAP
- Acute renal replacement therapy prior to VAP onset

Risk factors for MDR HAP

- Prior intravenous antibiotic use within 90 d

Risk factors for MRSA VAP/HAP

- Prior intravenous antibiotic use within 90 d

Risk factors for MDR *Pseudomonas* VAP/HAP

- Prior intravenous antibiotic use within 90 d
-

Abbreviations: ARDS, acute respiratory distress syndrome; HAP, hospital-acquired pneumonia; MDR, multidrug resistant; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; VAP, ventilator-associated pneumonia.

Table 3. Suggested Empiric Treatment Options for Clinically Suspected Ventilator-Associated Pneumonia in Units Where Empiric MRSA Coverage and Double Antipseudomonal/Gram-Negative Coverage Are Appropriate

A. Gram-Positive Antibiotics With MRSA Activity	B. Gram-Negative Antibiotics With Antipseudomonal Activity: β -Lactam-Based Agents	C. Gram-Negative Antibiotics With Antipseudomonal Activity: Non- β -Lactam-Based Agents
Glycopeptides ^a Vancomycin 15 mg/kg IV q8–12h (consider a loading dose of 25–30 mg/kg $\times$ 1 for severe illness)	Antipseudomonal penicillins ^b Piperacillin-tazobactam 4.5 g IV q6h ^b	Fluoroquinolones Ciprofloxacin 400 mg IV q8h Levofloxacin 750 mg IV q24h
OR	OR	OR
Oxazolidinones Linezolid 600 mg IV q12h	Cephalosporins ^b Cefepime 2 g IV q8h Ceftazidime 2 g IV q8h	Aminoglycosides ^{a,c} Amikacin 15–20 mg/kg IV q24h Gentamicin 5–7 mg/kg IV q24h Tobramycin 5–7 mg/kg IV q24h
	OR	OR
	Carbapenems ^b Imipenem 500 mg IV q6h ^d Meropenem 1 g IV q8h	Polymyxins ^{a,e} Colistin 5 mg/kg IV $\times$ 1 (loading dose) followed by mg $\times$ (1.5 $\times$ CrCl + 30) IV q12h (maintenance) Polymyxin B 2.5–3.0 mg/kg/d divided in 2 doses
	OR	
	Monobactams ^f Aztreonam 2 g IV q8h	

Choose one gram-positive option from column A, one gram-negative option from column B, and one gram-negative option from column C. Note that the initial doses suggested need to be modified for patients with hepatic or renal dysfunction.

Abbreviations: CrCl, creatinine clearance; IV, intravenous; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

^a Drug levels and adjustment of doses and/or intervals required.

^b Extended infusions may be appropriate. Please see section XIII on pharmacokinetic/pharmacodynamic optimization of antibiotic therapy.

^c On meta-analysis, aminoglycoside regimens were associated with lower clinical response rates with no differences in mortality.

^d The dose may need to be lowered in patients weighing <70 kg to prevent seizures.

^e Polymyxins should be reserved for settings where there is a high prevalence of multidrug resistance and local expertise in using this medication. Dosing is based on colistin. For example, One million IU of colistin is equivalent to about 30 mg of CBA, which corresponds to about 80 mg of the prodrug colistimethate. Polymyxin B (1 mg = 100,000 IU).

^f In the absence of other options, it is acceptable to use aztreonam as an adjunctive agent with another β -lactam-based agent because it has different targets within the cell wall.

Table 4. Recommended Initial Empiric Antibiotic Therapy for Hospital-Acquired Pneumonia (Non-Ventilator-Associated Pneumonia)

Not at High Risk of Mortality ^a and no Factors Increasing the Likelihood of MRSA ^{b,c}	Not at High Risk of Mortality ^a but With Factors Increasing the Likelihood of MRSA ^{b,c}	High Risk of Mortality or Receipt of Intravenous Antibiotics During the Prior 90 d ^{a,c}
One of the following:	One of the following:	Two of the following, avoid 2 β -lactams:
Piperacillin-tazobactam ^d 4.5 g IV q6h	Piperacillin-tazobactam ^d 4.5 g IV q6h	Piperacillin-tazobactam ^d 4.5 g IV q6h
OR	OR	OR
Cefepime ^d 2 g IV q8h	Cefepime ^d or ceftazidime ^d 2 g IV q8h	Cefepime ^d or ceftazidime ^d 2 g IV q8h
OR	OR	OR
Levofloxacin 750 mg IV daily	Levofloxacin 750 mg IV daily	Levofloxacin 750 mg IV daily
	Ciprofloxacin 400 mg IV q8h	Ciprofloxacin 400 mg IV q8h
	OR	OR
Imipenem ^d 500 mg IV q6h	Imipenem ^d 500 mg IV q6h	Imipenem ^d 500 mg IV q6h
Meropenem ^d 1 g IV q8h	Meropenem ^d 1 g IV q8h	Meropenem ^d 1 g IV q8h
	OR	OR
	Aztreonam 2 g IV q8h	Amikacin 15–20 mg/kg IV daily
		Gentamicin 5–7 mg/kg IV daily
		Tobramycin 5–7 mg/kg IV daily
		OR
		Aztreonam ^e 2 g IV q8h
	Plus: Vancomycin 15 mg/kg IV q8–12h with goal to target 15–20 mg/mL trough level (consider a loading dose of 25–30 mg/kg $\times$ 1 for severe illness)	Plus: Vancomycin 15 mg/kg IV q8–12h with goal to target 15–20 mg/mL trough level (consider a loading dose of 25–30 mg/kg IV $\times$ 1 for severe illness)
	OR	OR
	Linezolid 600 mg IV q12h	Linezolid 600 mg IV q12h
		If MRSA coverage is not going to be used, include coverage for MSSA. Options include: Piperacillin-tazobactam, cefepime, levofloxacin, imipenem, meropenem. Oxacillin, nafcillin, and cefazolin are preferred for the treatment of proven MSSA, but would ordinarily not be used in an empiric regimen for HAP.
	If patient has severe penicillin allergy and aztreonam is going to be used instead of any β -lactam-based antibiotic, include coverage for MSSA.	

Abbreviations: HAP, hospital-acquired pneumonia; IV, intravenous; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*.

^a Risk factors for mortality include need for ventilatory support due to pneumonia and septic shock.

^b Indications for MRSA coverage include intravenous antibiotic treatment during the prior 90 days, and treatment in a unit where the prevalence of MRSA among *S. aureus* isolates is not known or is $>20\%$. Prior detection of MRSA by culture or non-culture screening may also increase the risk of MRSA. The 20% threshold was chosen to balance the need for effective initial antibiotic therapy against the risks of excessive antibiotic use; hence, individual units can elect to adjust the threshold in accordance with local values and preferences. If MRSA coverage is omitted, the antibiotic regimen should include coverage for MSSA.

^c If patient has factors increasing the likelihood of gram-negative infection, 2 antipseudomonal agents are recommended. If patient has structural lung disease increasing the risk of gram-negative infection (ie, bronchiectasis or cystic fibrosis), 2 antipseudomonal agents are recommended. A high-quality Gram stain from a respiratory specimen with numerous and predominant gram-negative bacilli provides further support for the diagnosis of a gram-negative pneumonia, including fermenting and non-glucose-fermenting microorganisms.

^d Extended infusions may be appropriate.

^e In the absence of other options, it is acceptable to use aztreonam as an adjunctive agent with another β -lactam-based agent because it has different targets within the bacterial cell wall [137].

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

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)

Antibiyotik Dozları - Sepsis - PK/PD

- Antibiyotik dozları, PK/PD ilkeleri ve sepsis veya septik şoktaki hastalardaki özgül ilaç özellikleri dikkate alınarak hesaplanmalıdır (BPS)

Antibiotic dosing for multidrug-resistant pathogen pneumonia

Mohd. H. Abdul-Aziz^{a,b}, Jeffrey Lipman^{a,c}, and Jason A. Roberts^{a,c,d,e}

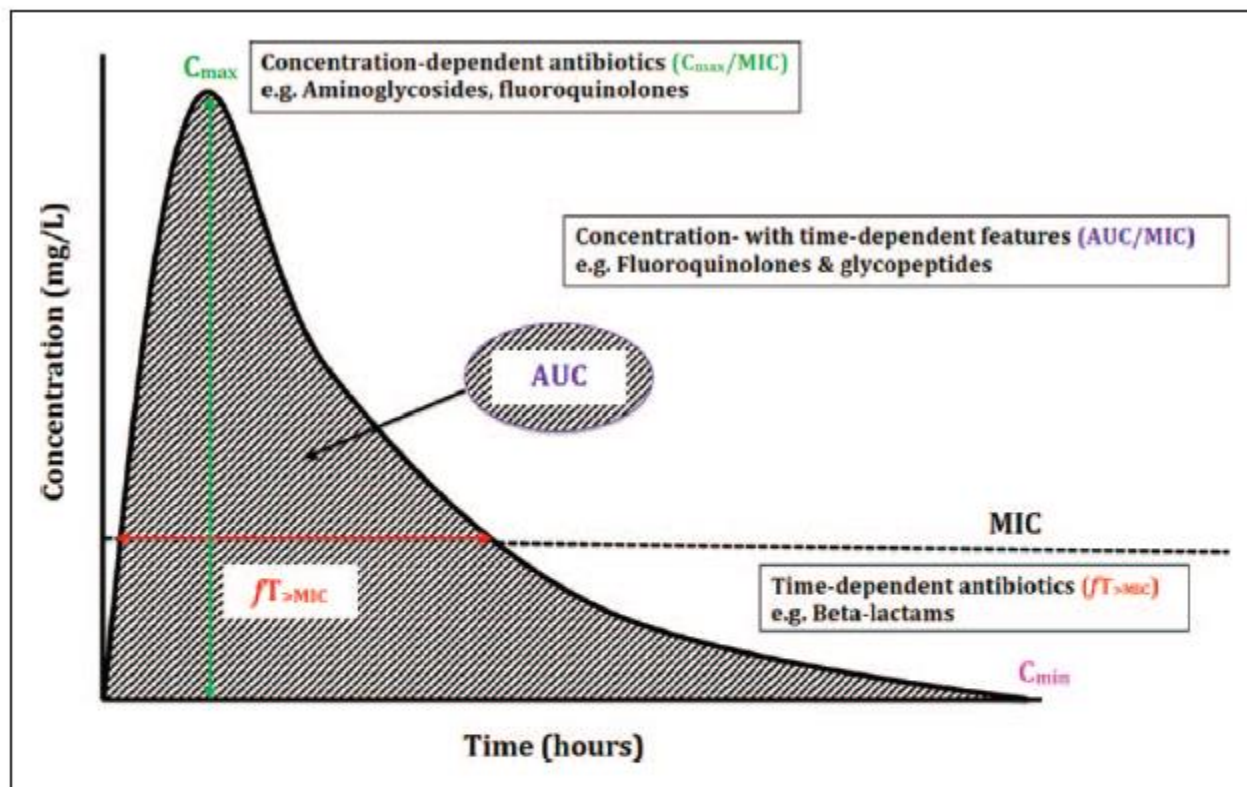


FIGURE 1. Fundamental concepts of antibiotic kill characteristics based on pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters. For concentration-dependent antibiotics, the ratio of maximal drug concentration (C_{max}) to minimum inhibitory concentration (C_{max}/MIC) predicts bacterial killing, and hence, increasing concentrations result in progressively increased killing. Conversely, time-dependent antibiotic killing activity is strongly correlated with the duration of time that drug concentration remains above the MIC during a dosing interval ($fT_{>MIC}$) and as such, maintaining the duration of effective drug exposure leads to greater efficacy. However, some antibiotics are found to display both properties where the ratio of area under the concentration–time curve over a dosing interval (AUC) to MIC (AUC/MIC) describes bacterial killing and higher thresholds are associated with optimal outcomes.

Prolonged administration of β -lactam antibiotics – a comprehensive review and critical appraisal

Michael Osthoff^{a,b}, Martin Siegemund^c, Gianmarco Balestra^d, Mohd H. Abdul-Aziz^{e,f}, Jason A. Roberts^{f,g,h}

Table 1: Pharmacokinetic/pharmacodynamic properties of selected antibiotics that correlate with efficacy.

	Pharmacodynamic kill characteristics		
	Time dependent	Concentration dependent	Concentration dependent with time dependence
Antibiotic	Penicillins Cephalosporins Carbapenems Linezolid Clarithromycin Clindamycin	Aminoglycosides Metronidazole Daptomycin Fluoroquinolones	Fluoroquinolones Azithromycin Glycopeptides Tetracyclines Tigecycline Linezolid Aminoglycosides
Optimal PK/PD index (and target examples for selected drugs)	$T_{>MIC}$ e.g. 40–100% $T_{>MIC}$ for β -lactams	$C_{max}:MIC$ e.g. $C_{max}:MIC$ 8–10 for aminoglycosides	$AUC_{0-24}:MIC$ e.g. $AUC_{0-24}:MIC \geq 400$ for vancomycin
Objective	Maximise duration of exposure	Maximise concentration	Maximise amount of drug exposure
Measures	Frequent administration or prolonged infusion dosing	Infrequent (once daily) administration of high doses	Administration of a high total daily dose

MIC = minimal inhibitory concentration; PK/PD = pharmacokinetics/pharmacodynamics; $AUC_{0-24}:MIC$ = the ratio of the area under the concentration time curve during a 24-hour period to MIC; $C_{max}:MIC$ = the ratio of the maximum plasma concentration to MIC; $T_{>MIC}$ = time that the drug concentration is above the MIC;

Note: For some antibiotics therapeutic efficacy may be correlated with more than one pharmacokinetic/pharmacodynamic parameter (e.g. aminoglycosides or fluoroquinolones).

The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient — Concepts appraised by the example of antimicrobial agents ☆

Stijn I. Blot ^{a,d,*}, Federico Pea ^{b,c}, Jeffrey Lipman ^{d,e}



S.I. Blot et al. / Advanced Drug Delivery Reviews 77 (2014) 3–11

5

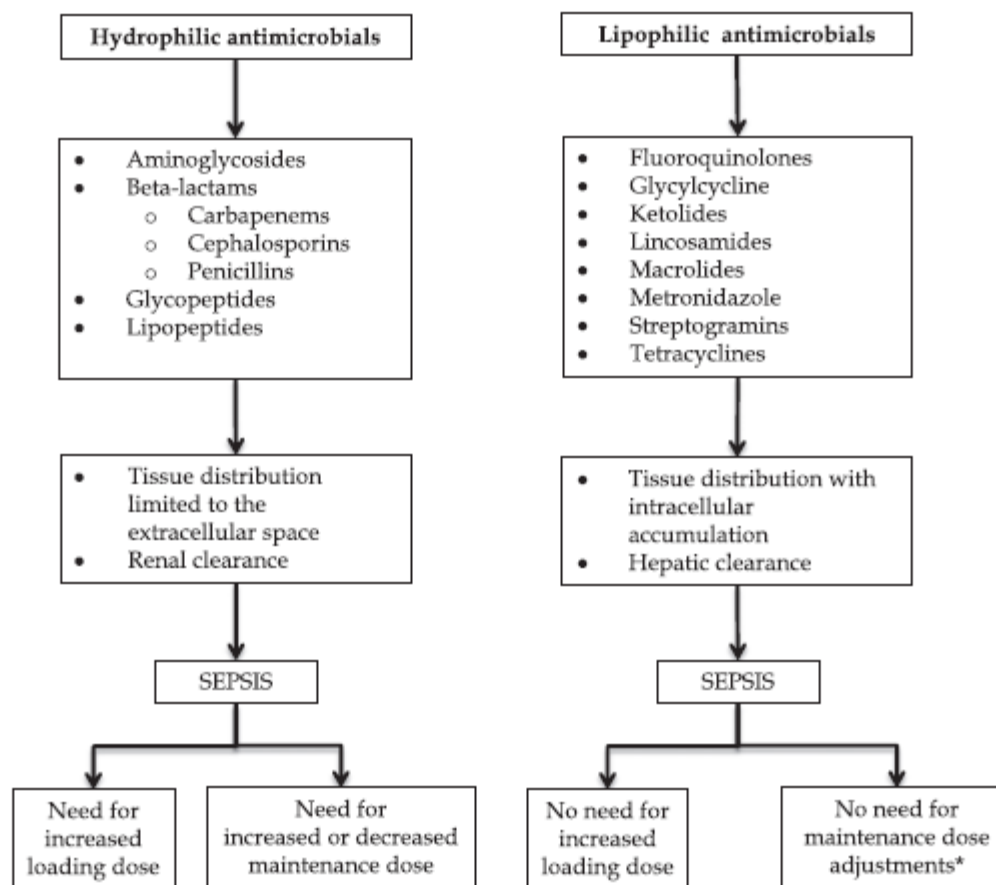


Fig. 1. Physicochemical properties of antimicrobials and dosage requirements in the presence of severe sepsis. *Need for dose reductions only indicated in case of severe hepatic failure.

Prolonged administration of β -lactam antibiotics – a comprehensive review and critical appraisal

Michael Osthoff^{a,b}, Martin Siegemund^c, Gianmarco Balestra^d, Mohd H. Abdul-Aziz^{e,f}, Jason A. Roberts^{f,g,h}

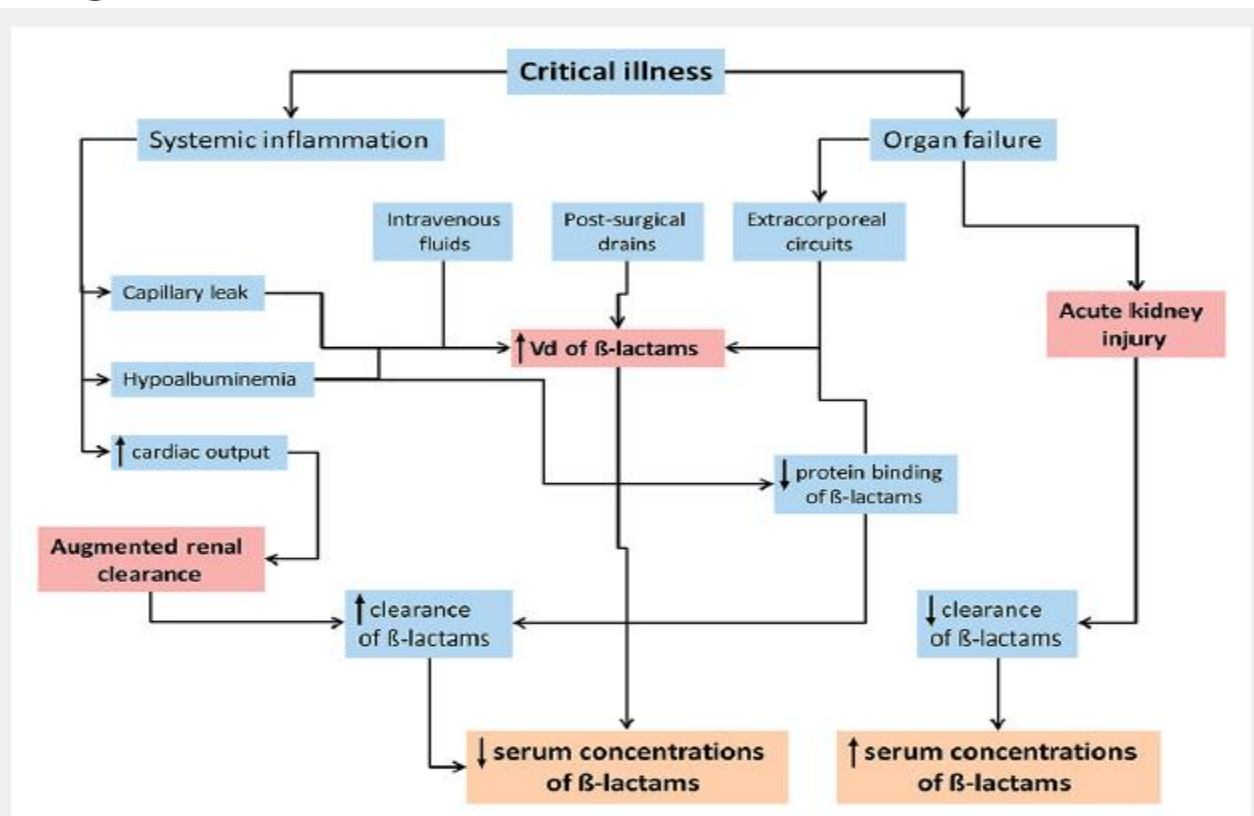


Figure 2

Pathophysiological alterations in critically-ill patients and their predicted influence on β -lactam pharmacokinetics.

Vd = volume of distribution.



Continuous and Prolonged Intravenous β -Lactam Dosing: Implications for the Clinical Laboratory

Mordechai Grupper, Joseph L. Kuti, David P. Nicolau

Center for Anti-Infective Research and Development, Hartford Hospital, Hartford, Connecticut, USA

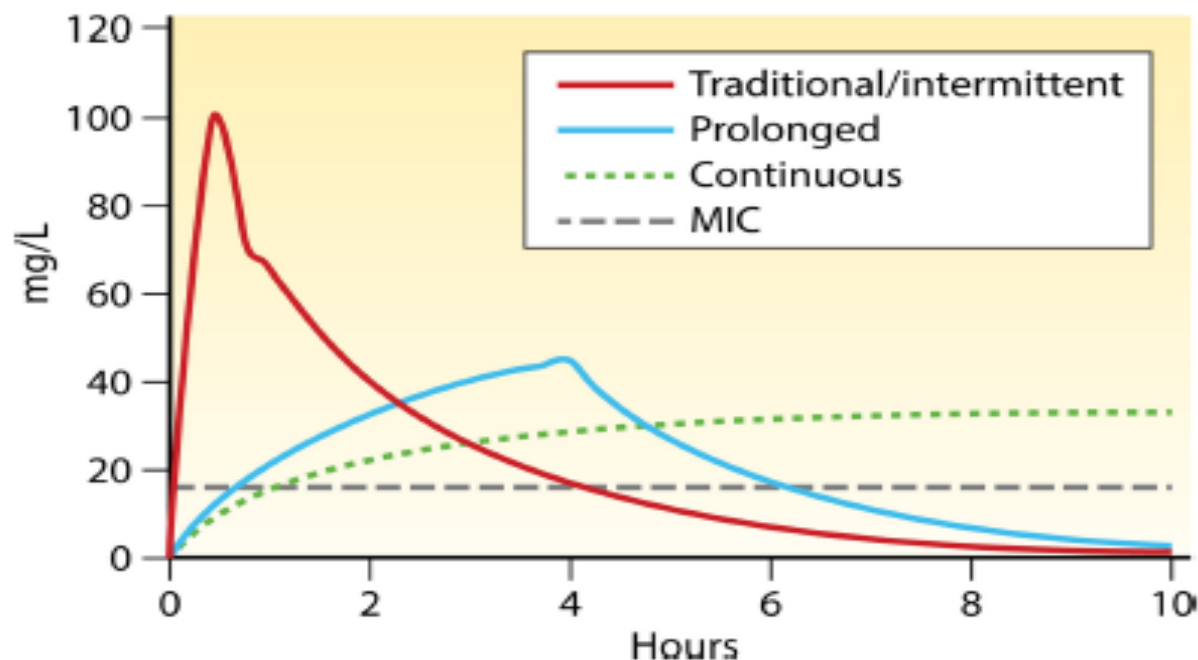


FIG 1 Schematic plot demonstrating the effects of prolonged and continuous beta-lactam infusion dosing regimens on the concentration-time curve and time above an MIC, compared with traditional intermittent infusion.

Prolonged administration of β -lactam antibiotics – a comprehensive review and critical appraisal

Michael Osthoff^{a,b}, Martin Siegemund^c, Gianmarco Balestra^d, Mohd H. Abdul-Aziz^{e,f}, Jason A. Roberts^{f,g,h}

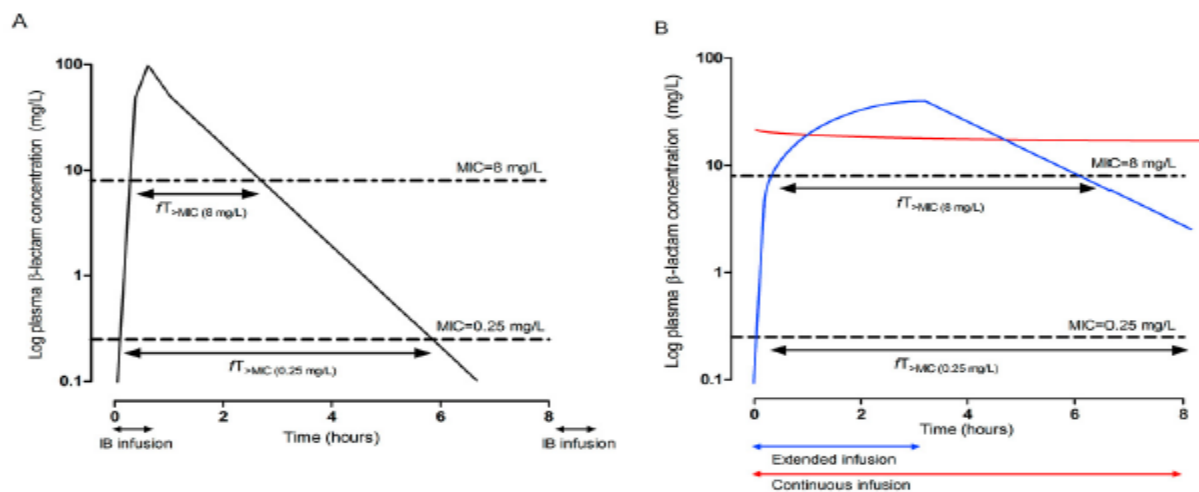


Figure 1

Differences in the time that β -lactam concentrations exceed the MIC ($fT_{>MIC}$) of two different pathogens (MIC of 0.125 mg/l and 8 mg/l, respectively) according to the mode of β -lactam administration. (A) Intermittent bolus administration. (B) Extended infusion (blue line) and continuous infusion (red line).

IB = intermittent bolus administration; MIC = minimal inhibitory concentration; $fT_{>MIC}$ = time that the free drug concentration is above the MIC

Uzamış İnfüzyon

- 25 YBÜ, ÇM çalışma(BLING-II)
- Pip/Tazo, Tik/Klav, Meropenem
- 432 ağır sepsisli hasta
- Sürekli infüzyonda aralıklı infüzyona göre:
 - 28.günde YBÜ de yatış günleri aynı
 - Klinik iyileşmede fark yok($p=0.56$)
 - 90.gündeki mortalitede fark yok($p=0.61$)

Uzamış İnfüzyon

- DALI Çalışması alt grup analizi
- Pip/Tazo, Meropenem
- Uzamış infüzyon(sürekli veya uzun)
- 115 hasta aralıklı, 67 hasta uzamış
- Solunum yolu enfeksiyonlarında mortalite daha az($p=0.012$)
- SOFA 9 veya üzerinde olan hastalarda mortalite daha az($p=0.025$)

Meta-analiz

- 3 randomize çalışma
- 632 ağır sepsisli hasta
- Sürekli infüzyon alan hastalarda:
 - Klinik iyileşme %55.4-%46.3, $p=0.021$
 - Mortalite %19.6-%26.3, $p=0.045$

Roberts JA et al. Am J Respir Crit Care Med 2016

Antibiotic therapy of pneumonia in the obese patient: dosing and delivery

Hasan M. Al-Dorzi^{a,b}, Shmylan A. Al Harbi^{c,d}, and Yaseen M. Arabi^{a,b}

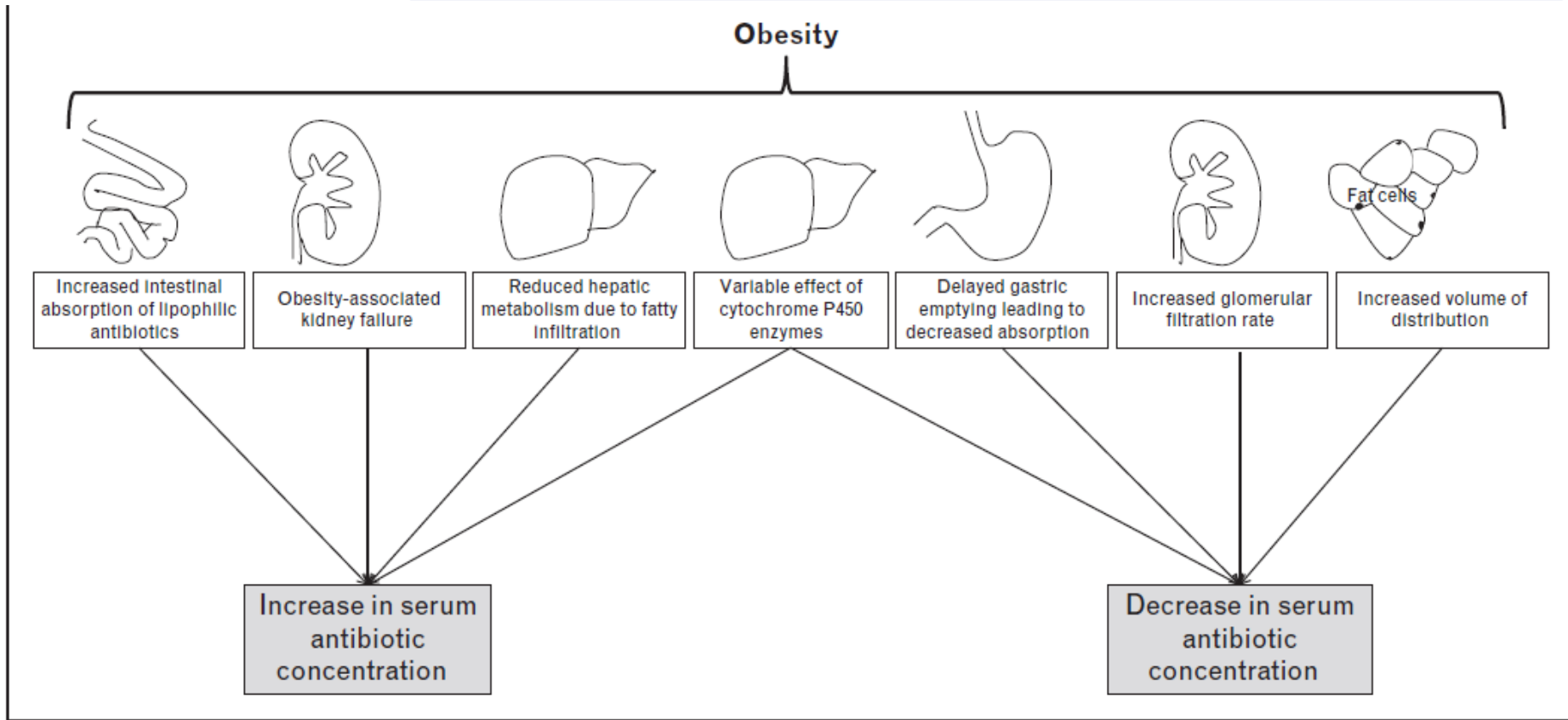


FIGURE 1. Mechanisms by which obesity alters antibiotic pharmacokinetics and pharmacodynamics.

Beta-laktamlar, Vankomisin, Aminoglikozidler
için dikkat edilmeli

Lipofilik AB: TBW

Hidrofilik AB: IBW veya ABW

	Hydrophilic antibiotics	Lipophilic antibiotics
Pharmacokinetics	▪ Generally have low volume of distribution. ▪ Are primarily cleared in kidneys. ▪ Have lower intracellular and tissue penetration.	▪ Generally have high volume of distribution. ▪ Are primarily cleared in the liver. ▪ Have higher intracellular and tissue penetration.
Changes in obesity	▪ Obesity has little effect of the antibiotic volume of distribution. ▪ Renal clearance is generally increased in obesity unless renal impairment is present.	▪ Obesity increases the antibiotic volume of distribution. ▪ Obesity have variable effects on hepatic clearance.
Dosing in obesity	Ideal or adjusted body weight is generally used for dosing ^a .	Total body weight is generally recommended for dosing ^a .
Examples of antibiotics	β-lactams (penicillins, cephalosporins, carbapenems) Aminoglycosides Vancomycin Colistin	Fluoroquinolones Macrolides Tigecycline

FIGURE 3. Effects of obesity on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of hydrophilic and lipophilic antibiotics used in pneumonia treatment and general dosing recommendations. ^aRefer to Table 2 for specific antibiotic recommendation.

Table 2. Dosing recommendations of commonly used antibiotics in obese patients with pneumonia

Antimicrobial class	Dosing recommendations in obese patients with pneumonia	References
Penicillins	Higher doses of piperacillin and tazobactam and longer infusion time of up to 4 h.	[9,10 [■]]
Cephalosporins	The upper limit of normal doses is recommended.	[11 [■]]
Carbapenems	The upper limit of normal doses with extended infusions over approximately 3–4 h is recommended.	[12 [■] ,13,14]
Fluoroquinolones	Dose adjustment is probably not warranted for levofloxacin and moxifloxacin. Doses of up to 800 mg every 12 h of ciprofloxacin should be considered in morbidly obese patients.	[4 [■] ,15–17]
Macrolides	Standard doses are recommended. Whether higher doses and longer durations should be used remains uncertain.	[4 [■]]
Aminoglycosides	The loading dose should be based on adjusted or lean body weight with subsequent dose and interval based on kidney function and drug level.	[18,19]
Vancomycin	The loading dose is 25–30 mg/kg of total body weight in seriously ill patients. Maintenance dose is 15–20 mg/kg of total body weight every 8–12 h, not to exceed 2 g per dose for patients with normal kidney function. Serum trough concentration should be measured prior to the fourth or fifth dose. Target trough concentrations of 15–20 µg/ml are recommended. Doses >1.5 g should be infused over ≥1.5 h.	[20]
Linezolid	Standard linezolid dosing with consideration of continuous infusion is recommended.	[21,22 [■]]
Colistin	Dosing colistin using ideal body weight is recommended. Loading doses are suggested.	[23,24]
Voriconazole	Dosing based on adjusted or ideal body weight is recommended.	[25,26 [■] ,27]
Oseltamivir	Early standard oseltamivir dosing is recommended with dose increase to 150 mg every 12 h in severe disease and normal kidney function.	[28,29]

Sefalosporinler: Mümkün olan en yüksek doz

Pip/Tazo: Mümkün olan en yüksek doz – 4 saatlik infüzyon

Meropenem: Mümkün olan en yüksek doz – 3-4 saatlik infüzyon

ECMO ve Antibiyotik Dozları

- Devrelerde sekestrasyon
- Vd artışı
- Eliminasyonda azalma
- Oksijenatör membranda adsorbsiyon(CRRT gibi)
- Lipofilik ve yüksek proteine bağlanan: Devrelerde sekestrasyon
- Hidrofilik: Hemodilüsyon ve adsorbsiyon
- Çalışmaların çoğu yenidoğanlarda

ECMO ve Antibiyotik Dozları

Antibiyotik	Yükleme	İdame
Amikasin	30-35 mg/kg	TDM
Meropenem	4 g	4x2 g(4 saat)
Pip/Tazo	8/1 g	16/2 g(Devamlı)
Linezolid		3x600 mg
Kolistin	9 MIU	3x4.5 MIU
Siprofloksasin	800 mg	3x400 mg
FLC		2x600 mg
Tigesiklin	150 mg	2x100 mg
Vankomisin	35 mg/kg 4saat	30 mg/kg(TDM)
Teikoplanin	15 mg/kgx3, 12 saat	600 mg

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

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 ≥ 3
 - 7 CI ≥ 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)

ESCMID Kandida Tanı Klavuzu-2012

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

- İnvazif kandidiyaz
 - Kankültürü
 - BG

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 desteğı
 - β -D-Glukan
 - Mannan/anti-mannan
 - PZR
 - Düşük PCT düzeyi



Original Article

Alterations of serum cytokine levels and their relation with inflammatory markers in candidemia

Hicran Akin¹, Halis Akalin^{2,*}, Ferah Budak³, Beyza Ener⁴,
Gökhan Ocakoğlu⁵, Emel Gürcüoğlu⁶, Güher Göral⁷
and Haluk Barbaros Oral⁸

The roles of CRP, PCT, serum amyloid A (SAA), and cytokines in the diagnosis of fungal infections have not yet been clearly demonstrated. This study aims to measure the serum levels of interleukin (IL)-23, IL-17, IL-1 β , tumor necrosis factor (TNF)- α , IL-10, transforming growth factor (TGF)- β , C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), and serum amyloid A (SAA) in cases of candidemia and to compare them with those observed in cases of bacteremia.

For this purpose, the serum cytokine levels from 50 patients with candidemia were compared with those of 14 patients with polymicrobial sepsis, 30 patients with bacteremia, and 27 healthy control subjects. The cytokine levels were studied using sandwich ELISAs according to the manufacturer protocol.

The serum levels of TGF- β , IL-23, and IL-17 were found to be significantly higher in the candidemia group in comparison with the samples from those with bacteremia and healthy controls. The PCT and SAA levels were higher in samples from the group with

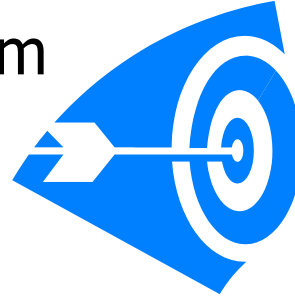
bacteremia those from individuals with candidemia and the healthy control group. Assuming an IL-17 level threshold of >38.79 pg/ml, the sensitivity and specificity were 38% and 96.6%, respectively but considering an IL-23 threshold of >59.97 pg/ml, the sensitivity and specificity values were found to be 72% and 60%, respectively. The sensitivity and the specificity of the TGF- β levels were found to be 85.71% and 53.33%, respectively, when the TGF- β threshold is >560 pg/ml. PCT and SAA demonstrated a superior performance for the differentiation of candidemia and bacteremia.

Our study demonstrates that IL-17, IL-23, TGF- β , PCT, and SAA levels could be a diagnostic marker for candidemia

Key words: candidemia, IL-17, IL-23, PCT, sepsis.

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(SSC-2012)

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

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*

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

P.aeruginosa Enfeksiyonlarında Tedavi

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

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

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

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

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

- Sepsis ve septik şokta 7-10 gün yeterli(zayıf öneri-düşük kalitede kanıt)
- Klinik yanıtın geç geldiği, enfeksiyon odağının drene edilemediği, *Staphylococcus aureus* bakteriyemileri, bazı viral ve fungal enfeksiyonlar, nütropeni, bağışıklığı kırılmış hastalarda daha uzun olabilir(zayıf öneri-düşük kalitede kanıt)

Tedavi Süreleri

- Etkili odak kontrolünü takiben hızlı yanıt alınan intraabdominal enfeksiyonlarda ve anatomik olarak komplike olmayan ürosepsiste tedavi daha kısa olabilir(zayıf öneri-düşük kalitede kanıt)
- De-eskalasyon için günlük değerlendirme(BPS)

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

Tedavi Süreleri

- Tedavi sürelerinin kısaltılmasında PCT'nin kullanılması destekleniyor(zayıf öneri-düşük kalitede kanıt)
- Sepsis tanısı alan, daha sonra klinik olarak enfeksiyon varlığının kanıtı sınırlı olan hastalarda PCT düzeylerinin antibiyotiklerin kesilmesi için kullanılması destekleniyor(zayıf öneri-düşük kanıt düzeyi)
- PCT tek başına kullanılmaz, klinik değerlendirmeye ek ve destek olarak kullanılır

Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial



Evelien de Jong, Jos A van Oers, Albertus Beishuizen, Piet Vos, Wytze J Vermeijden, Lenneke E Haas, Bert G Loeff, Tom Dormans, Gertrude C van Melsen, Yvette C Kluiters, Hans Kemperman, Maarten J van den Elsen, Jeroen A Schouten, Jörn O Streefkerk, Hans G Krabbe, Hans Kieft, Georg H Kluge, Veerle C van Dam, Joost van Pelt, Laura Bormans, Martine Bokelman Otten, Auke C Reidinga, Henrik Endeman, Jos W Twisk, Ewoudt M W van de Garde, Anne Marie G A de Smet, Jozef Kesecioglu, Armand R Girbes, Maarten W Nijsten, Dylan W de Lange

Summary

Background In critically ill patients, antibiotic therapy is of great importance but long duration of treatment is associated with the development of antimicrobial resistance. Procalcitonin is a marker used to guide antibacterial therapy and reduce its duration, but data about safety of this reduction are scarce. We assessed the efficacy and safety of procalcitonin-guided antibiotic treatment in patients in intensive care units (ICUs) in a health-care system with a comparatively low use of antibiotics.

Methods We did a prospective, multicentre, randomised, controlled, open-label intervention trial in 15 hospitals in the Netherlands. Critically ill patients aged at least 18 years, admitted to the ICU, and who received their first dose of antibiotics no longer than 24 h before inclusion in the study for an assumed or proven infection were eligible to participate. Patients who received antibiotics for presumed infection were randomly assigned (1:1), using a computer-generated list, and stratified (according to treatment centre, whether infection was acquired before or during ICU stay, and dependent on severity of infection [ie, sepsis, severe sepsis, or septic shock]) to receive either procalcitonin-guided or standard-of-care antibiotic discontinuation. Both patients and investigators were aware of group assignment. In the procalcitonin-guided group, a non-binding advice to discontinue antibiotics was provided if procalcitonin concentration had decreased by 80% or more of its peak value or to 0.5 µg/L or lower. In the standard-of-care group, patients were treated according to local antibiotic protocols. Primary endpoints were antibiotic daily defined doses and duration of antibiotic treatment. All analyses were done by intention to treat. Mortality analyses were completed for all patients (intention to treat) and for patients in whom antibiotics were stopped while being on the ICU (per-protocol analysis). Safety endpoints were reinstitution of antibiotics and recurrent inflammation measured by C-reactive protein concentrations and they were measured in the population adhering to the stopping rules (per-protocol analysis). The study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT01139489, and was completed in August, 2014.

Lancet Infect Dis 2016

Published Online

February 29, 2016

[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00053-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00053-0)

See Online/Comment

[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00064-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00064-5)

VU University Medical Center, Amsterdam, Netherlands (E de Jong MD, A Beishuizen MD, Prof J W Twisk PhD, Prof A R Girbes MD); Elisabeth Tweesteden Hospital, Tilburg, Netherlands (JA van Oers MD, P Vos RN, Y C Kluiters PhD); Medisch Spectrum Twente, Enschede, Netherlands (A Beishuizen, W J Vermeijden MD, H G Krabbe PhD); Diaconessen Hospital, Utrecht, Netherlands (L E Haas MD); Martini Hospital, Groningen, Netherlands (B G Loeff MD, A C Reidinga MD); Artrium Hospital, Harelbeke

	Procalcitonin-guided group (n=761)	Standard-of-care group (n=785)	Between-group absolute difference in means (95% CI)	p value
Antibiotic consumption (days)				
Daily defined doses in first 28 days	7.5 (4.0 to 12.8)	9.3 (5.0 to 16.5)	2.69 (1.26 to 4.12)	<0.0001
Duration of treatment	5.0 (3.0 to 9.0)	7.0 (4.0 to 11.0)	1.22 (0.65 to 1.78)	<0.0001
Antibiotic-free days in first 28 days	7.0 (0.0 to 14.5)	5.0 (0 to 13.0)	1.31 (0.52 to 2.09)	0.0016
Mortality (%)				
28-day mortality	149 (19.6%)	196 (25.0%)	5.4% (1.2 to 9.5)	0.0122
1-year mortality	265 (34.8%)	321 (40.9%)	6.1% (1.2 to 10.9)	0.0158
Adverse events				
Reinfection	38 (5.0)	23 (2.9)	-2.1% (-4.1 to -0.1)	0.0492
Repeated course of antibiotics	175 (23.0)	173 (22.0)	-1.0% (-5.1 to 3.2)	0.67
Time (days) between stop and reinstitution of antibiotics	4.0 (2.0 to 8.0)	4.0 (2.0 to 8.0)	-0.22 (-1.31 to 0.88)	0.96
Costs				
Total cumulative costs of antibiotics	€150 082	€181 263	NA	NA
Median cumulative costs antibiotics per patient	€107 (51 to 229)	€129 (66 to 273)	€33.6 (2.5 to 64.8)	0.0006
Length of stay (days)				
On the intensive care unit	8.5 (5.0 to 17.0)	9.0 (4.0 to 17.0)	-0.21 (-0.92 to 1.60)	0.56
In hospital	22.0 (13.0 to 39.3)	22.0 (12.0 to 40.0)	0.39 (-2.69 to 3.46)	0.77

Data are median (IQR), n (%), or mean (95% CI). Between-group absolute differences were calculated using the mean values, percentage differences, and 95% CIs. NA= not applicable.

Table 2: Primary and secondary outcome measures

Odak Kontrolü

- Mümkün olduğu kadar çabuk odak kontrolü(en geç 6-12 saat içinde odak kontrolü hedef olmalıdır)(BPS)
- SVK odak olarak düşünülüyorsa çıkarılmalıdır(PBS)

Viral Enfeksiyon(SSC-2012)

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

Özet

- Erken başlanmalı
- Uygun ampirik tedavi
- FK/FD
- Mümkün olduğunca erken odak kontrolü
- TDM
- De-eskalasyon
- Gereksiz uzatmamalı

