

Sepsis Erken Tanısı

Prof. Dr. Önder Ergönül

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

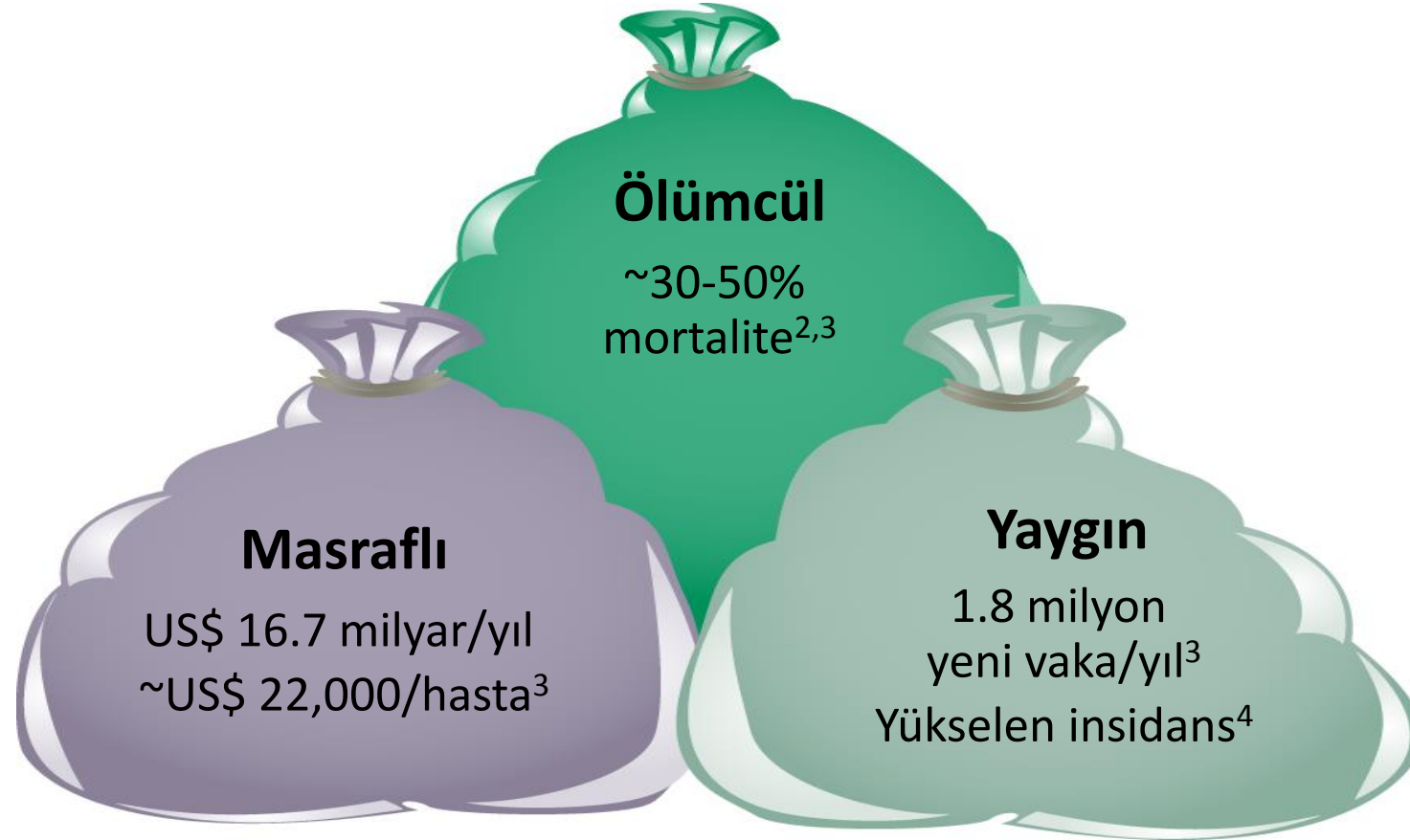
16 Mart 2019

Sunum Planı

- Sepsiste erken tanının önemi
- Prokalsitonin
 - Yapısı, özellikleri
- Antimikrobiyal yönetim
 - Nedir?
 - Biyobelirteçler: CRP, PCT, GMN
 - Prokalsitoninin yeri nedir?
- Klinik örnekler:
 - Tipik
 - Atipik örnekler

Sepsis: global bir problem

Sağlık harcamalarında önemli bir yük



¹ Huggan (2011). *Intern Med J* 41(1a):13-18

² Rivers et al (2001). *N Eng J Med* 345(19):1368-1377

³ Slade et al (2003). *Crit Care* 7(1):1-2

⁴ Martin et al (2003) *N Engl J Med* 348(16):1546-54

Sepsis Tanısında Zorluklar

Hızlı başlangıç

- Semptomlar aniden gelişebilir ve hızla ilerleyebilir

Tanı konulma sorunu

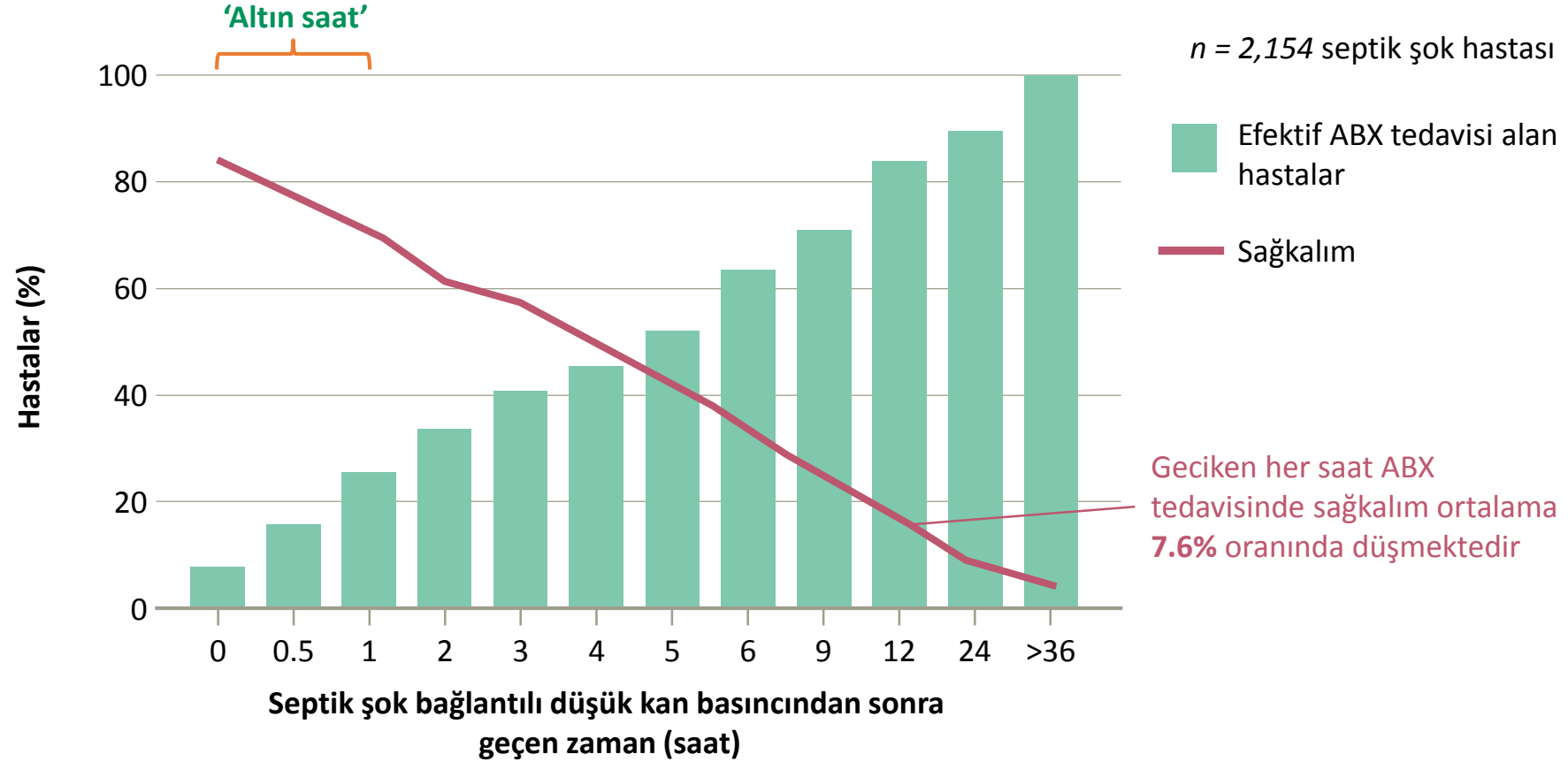
- Yaşlı hastalarda, yoğun bakım, cerrahi veya travma hastalarında göz ardı edilebilir

Acil servisteki zorluklar

- Zaman baskısı
- Yatak olmaması
- Kısıtlı kaynaklar
- Hızlı klinik karar için sınırlı veri alınabilmesi
- Maliyet etkinliği

Septik şokta erken teşhis ve müdahalenin önemi

Geçen her saatte sağkalım oranları düşmektedir



ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP



Edited by

Céline Pulcini, Bojana Beović, Önder Ergönül, Füsün Can

Chapter 6

Rapid Diagnostics and Biomarkers for Antimicrobial Stewardship

José R. Paño Pardo

*Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”, Instituto de Investigación Sanitaria Aragón,
Zaragoza, Spain*

Antibiyotik Yönetimi

- Kanıta dayalı yaklaşım
- İnfeksiyon/kolonizasyon ayrımı
- Empirik başlama
 - Sonradan daraltma
 - modifikasyon
- Tedavi süresi
- Bazı ilaçların kanıt veya etki yoksa kesilmesi (örneğin vankomisin)

Güçlü Öneriler /IDSA

1. Kısıtlama ve/veya prospektif izlem ve geri bildirim
2. Parenteral yerine oral Antibiyotik kullanımını artırma
3. Kullanım süresini mümkün olduğu kadar kısaltma
4. Aminoglikozid düzeyini izleme



Short report

Healthcare-associated Gram-negative bloodstream infections: antibiotic resistance and predictors of mortality

Ö. Ergönül^{a,*}, M. Aydın^b, A. Azap^c, S. Başaran^d, S. Tekin^a, Ş. Kaya^e, S. Gülsün^e, G. Yörük^f, E. Kurşun^g, A. Yeşilkaya^h, F. Şimşekⁱ, E. Yılmaz^j, H. Bilgin^k, Ç. Hatipoğlu^l, H. Cabadak^m, Y. Tezer^m, T. Toganⁿ, İ. Karaoğlu^o, A. İnan^p, A. Engin^q, H.E. Alışkan^g, S.Ş. Yavuz^d, Ş. Erdiñç^l, L. Mulazimoglu^k, Ö. Azap^h, F. Can^a, H. Akalın^j, F. Timurkaynak^b, Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Healthcare-Related Infections Study Group

Antibiotic resistance rates in healthcare-associated Gram-negative bloodstream infections

Bacteria	Carbapenem N (%)	Fluoroquinolones N (%)	Third-generation cephalosporins N (%)	Aminoglycosides N (%)	Colistin N (%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	239 (94)	240 (94)	247 (97)	187 (73)	15 (6)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	88 (40)	130 (60)	159 (72)	56 (25)	14 (6)
<i>Escherichia coli</i>	13 (6.4)	128 (63)	143 (71)	47 (23)	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	32 (43)	36 (49)	37 (51)	19 (26)	1 (1)
<i>Enterobacter cloacae</i>	5 (16)	6 (19)	16 (53)	5 (16)	0

TABLE 3 Potentially Useful Biomarkers for Infectious Diseases

Biomarker

- White blood cell count
- Eosinophil count (inverse)
- Fibrinogen
- Erythrocyte sedimentation rate (ESR)
- C-reactive protein (CRP)
- Procalcitonin (PCT)
- Interleukin-6
- sTREM-1
- Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR)
- Proadrenomedullin (pro-ADM)
- Presepsin

PCT production

CALC-1

LPS, Microbial toxin, Inflammatory mediators like IL-6, TNF- α etc.

Elevated calcium level, Glucocorticoid, CGRP, Glucagon, Gastrin or β -adrenergic stimulations

Inflammatory PCT

Adipocytes

CT-mRNA

ProCT

Endocrine cells

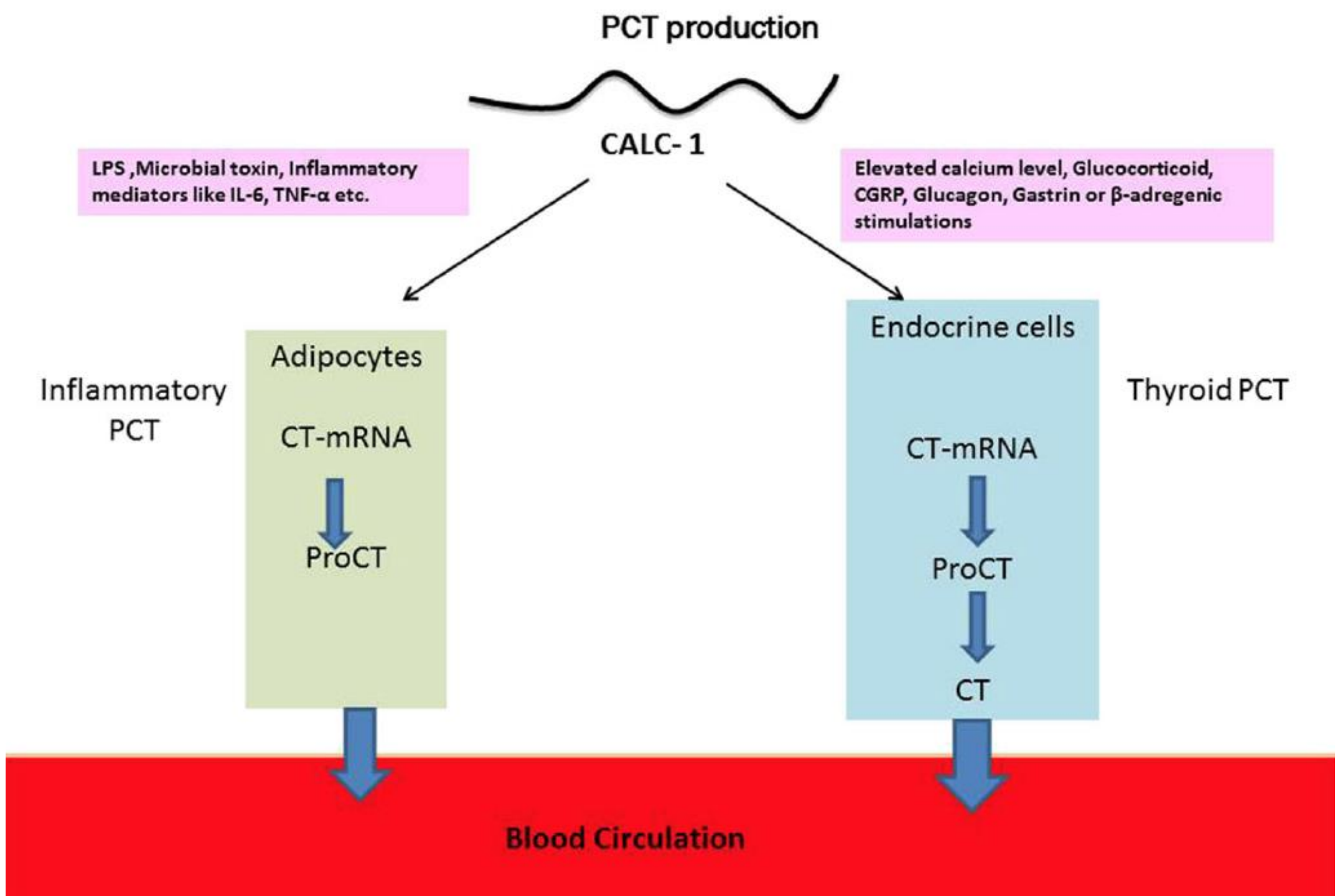
CT-mRNA

ProCT

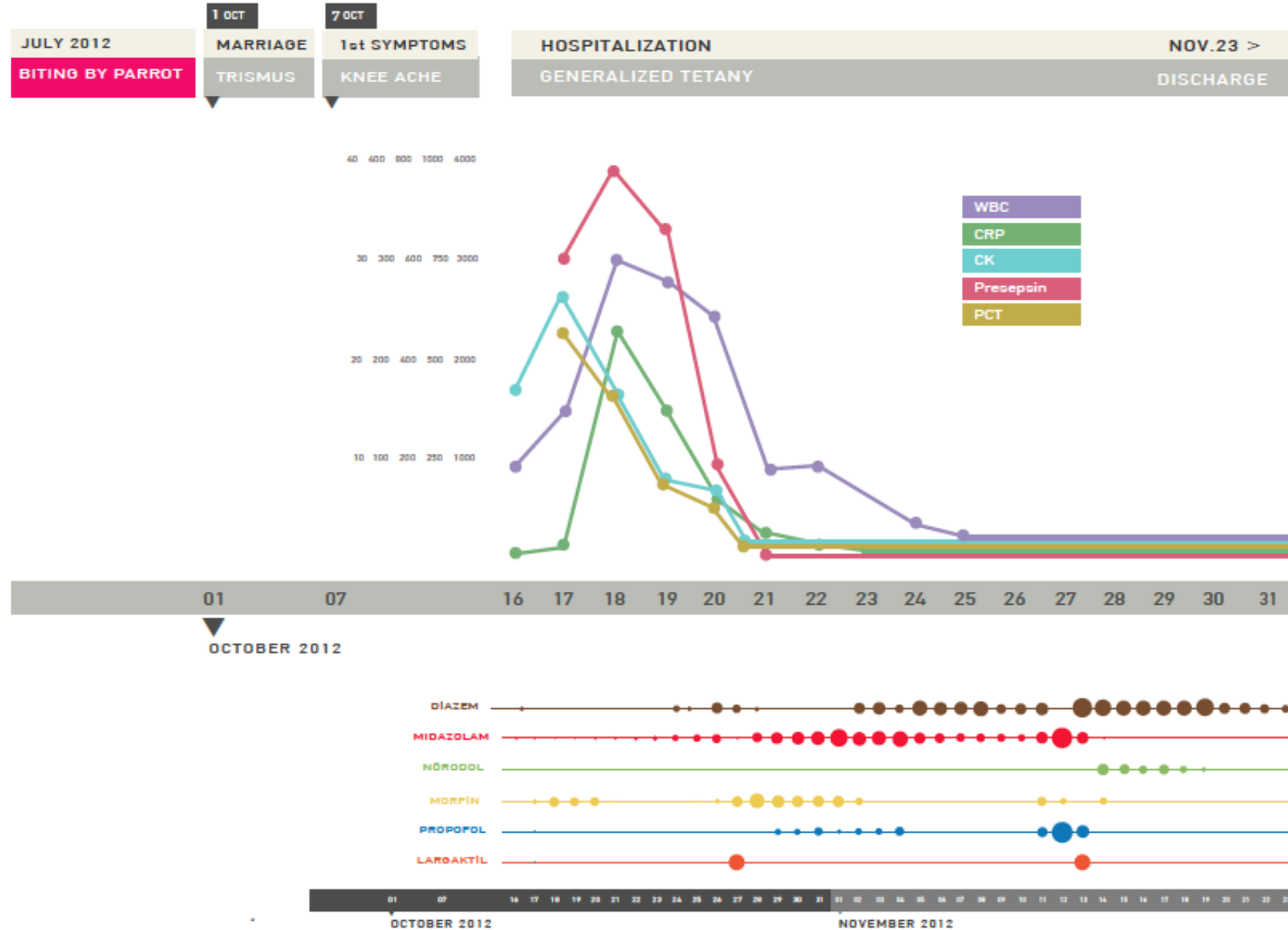
CT

Thyroid PCT

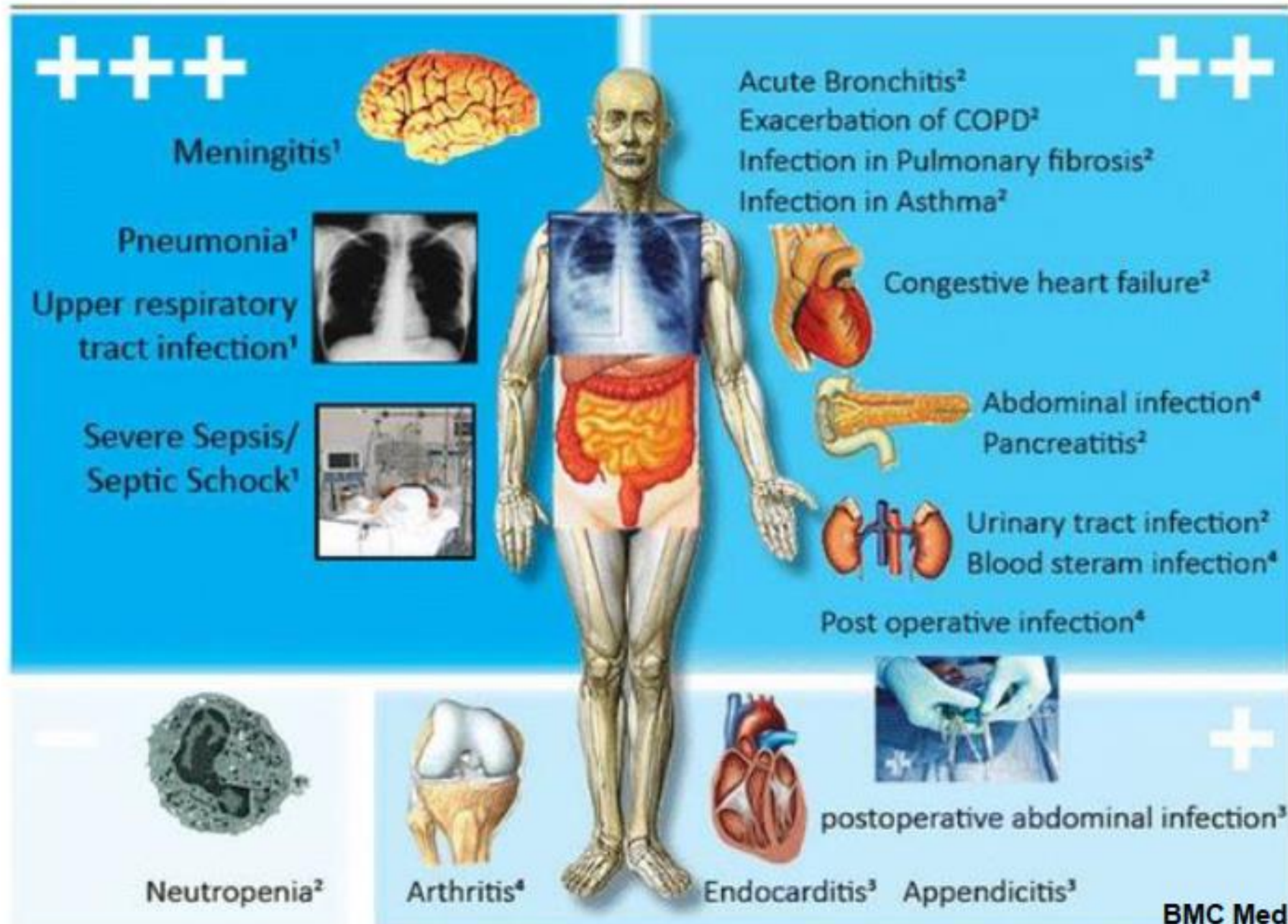
Blood Circulation

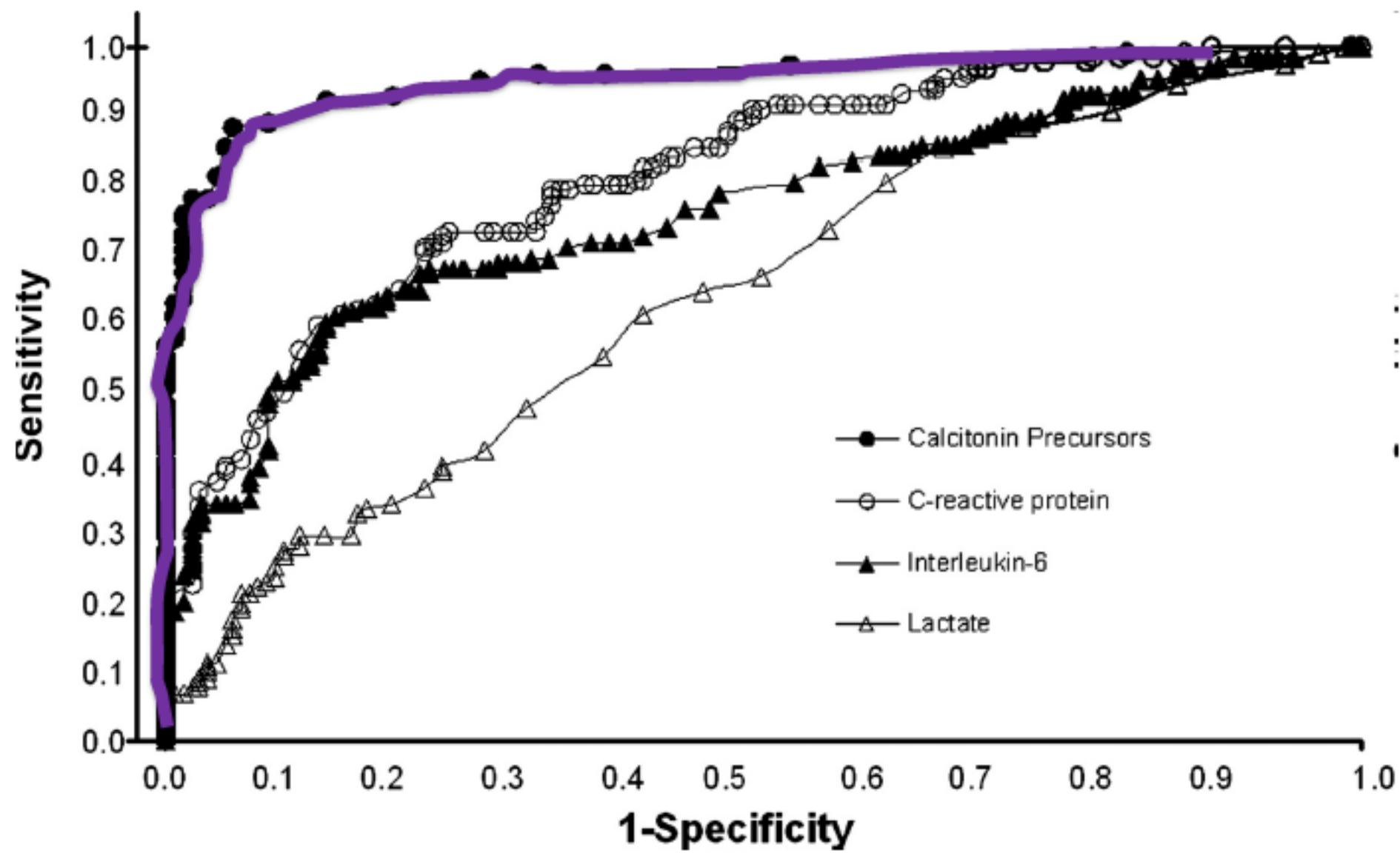


Tetanus ve Prokalsitonin



PCT-guided diagnosis and antibiotic use

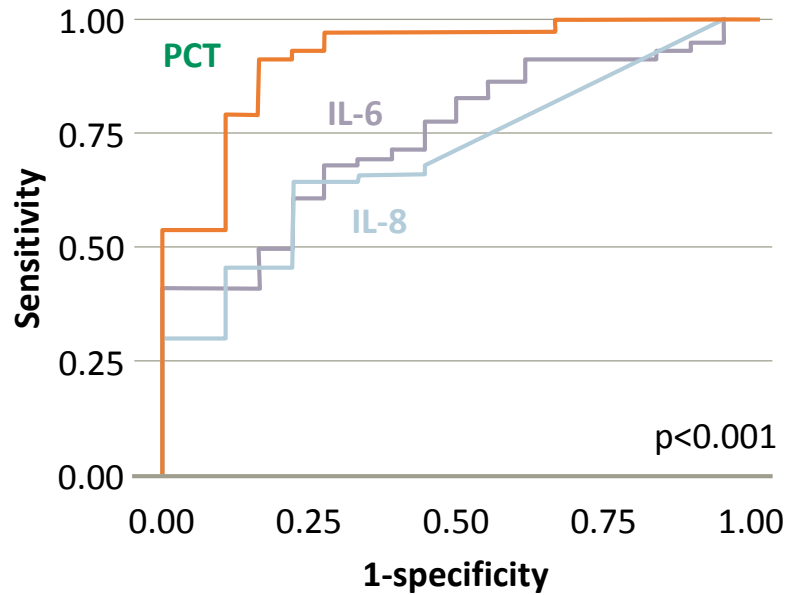




Sepsis tanısında yüksek duyarlılık ve özgünlük

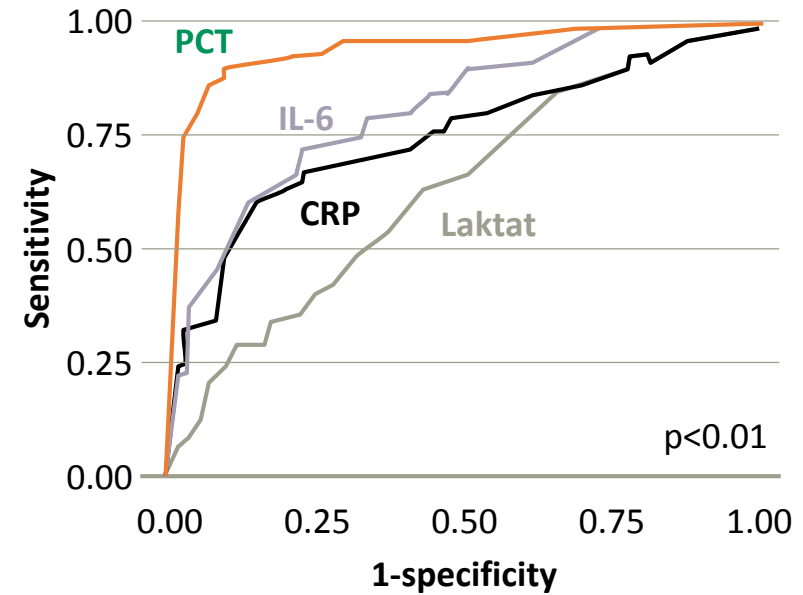
78 kritik YBÜ hastası (akut SIRS ve şüpheli enfeksiyon) ¹

PCT (cutoff 1.1 ng/mL):
duyarlılık = **97%**; özgünlük = **78%**



101 YBÜ hastası – değişik hastalıklar ²

PCT (cutoff 1 ng/mL):
duyarlılık = **89%**; özgünlük = **94%**



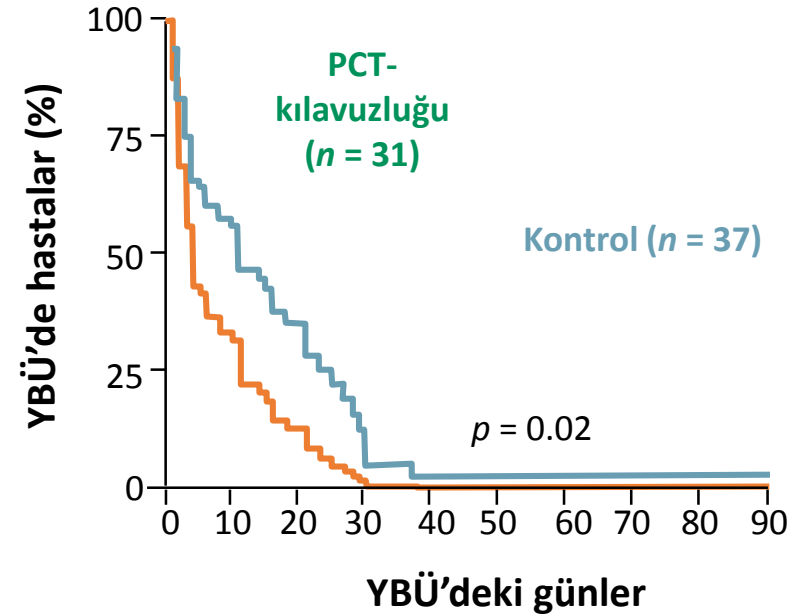
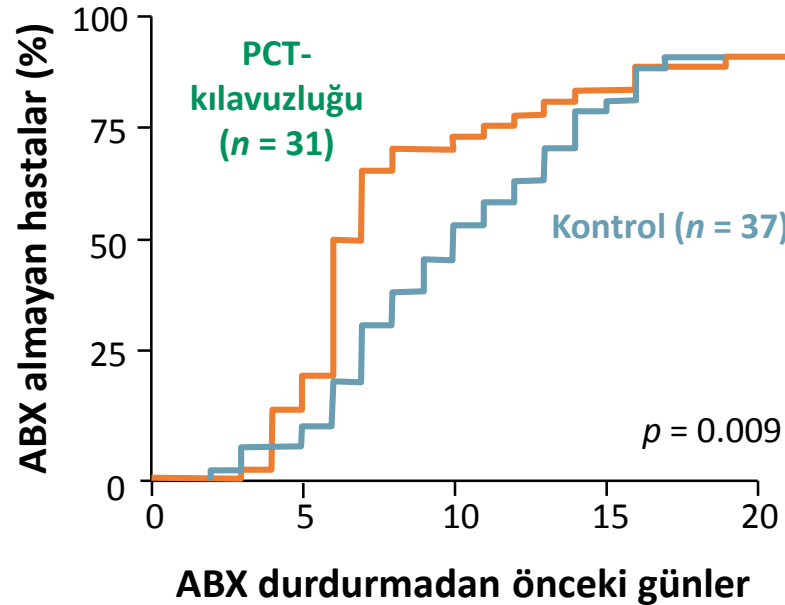
PCT tedavi yönetimine yardımcı olur mu?

Daha erken ABX durdurulması ve YBÜ'deki zamanın azaltılması

YBÜ'de şiddetli sepsis/septik şok hastaları, PCT kılavuzluğundaki tedavi algoritması ile azaltılan ...

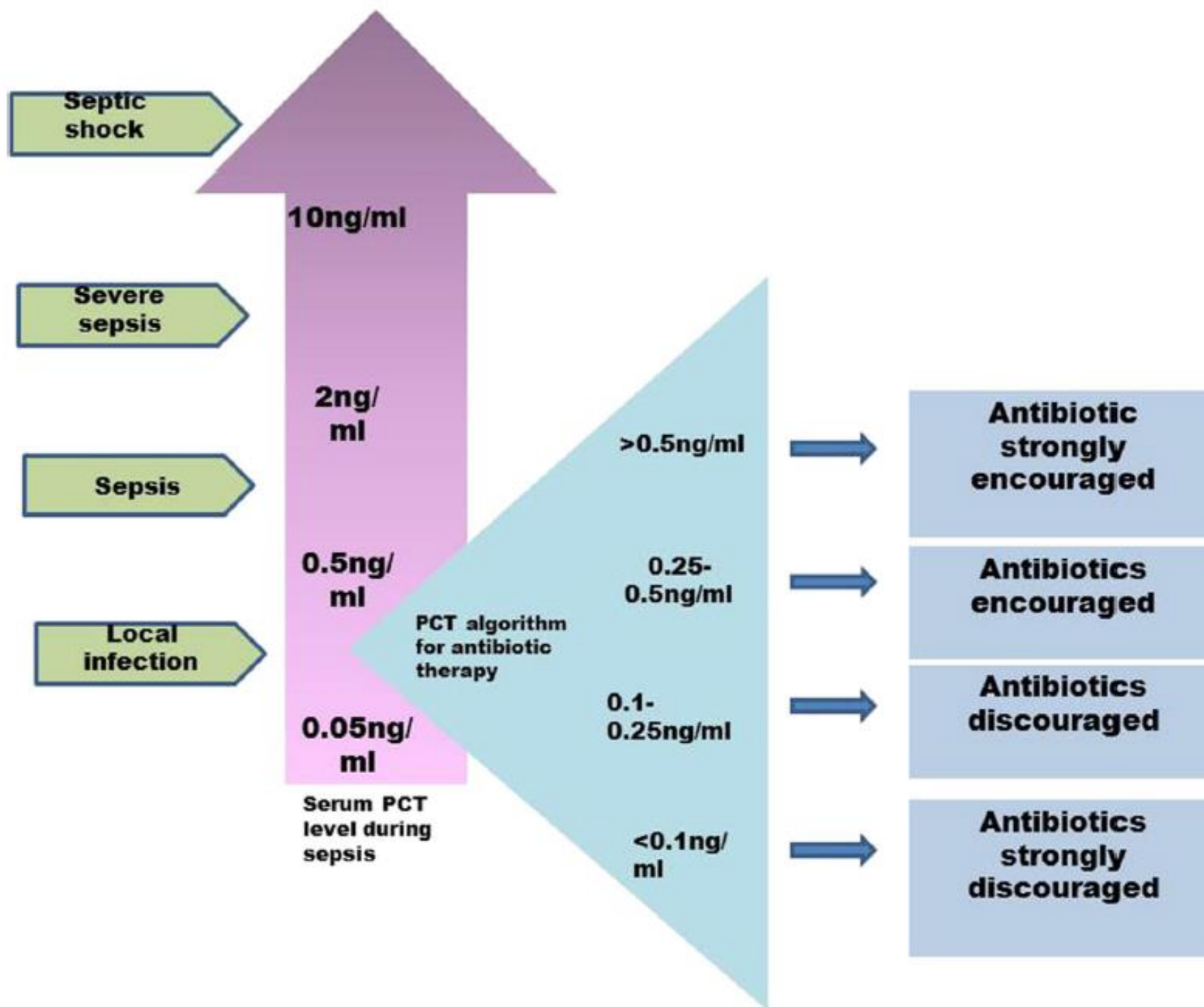
ABX süresi 9.5 günden **6 güne**

YBÜ'de kalma süresi 23.5 günden **17 güne**



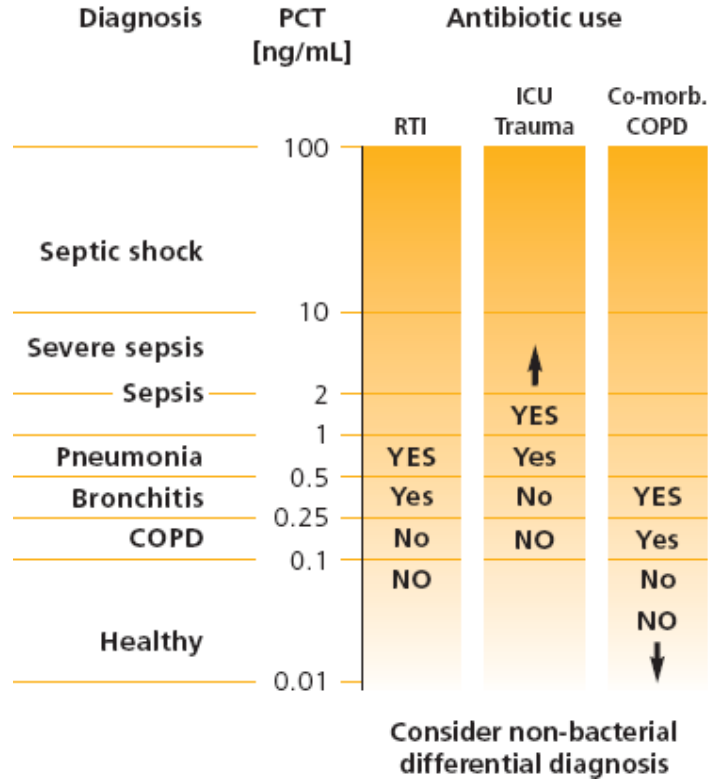
ABX: antibiyotikler. YBÜ: yoğun bakım ünitesi

Nobre et al (2008). *Am J Respir Crit Care Med* 177:498–505



Prokalsitonin (PCT)

PCT değerleri



- Sağlıklı bireylerde genellikle 0.05 ng/ml altında görülür.
- SIRS hastalarında: Non-bakteriyel SIRS hastalarında genellikle < 1 ng/ml seviyeleri görülür

Klinik Değerlendirme

- PCT < **0.5 ng/ml** sepsis veya şiddetli sepsis olasılığı **minimum**
- PCT > **2.0 ng/ml** yüksek sepsis veya **şiddetli sepsis olasılığı**
- PCT; **0.5 - 2.0 ng/ml gri alan**: klinik belirtilerin sepsis olup olmadığı belirsiz

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

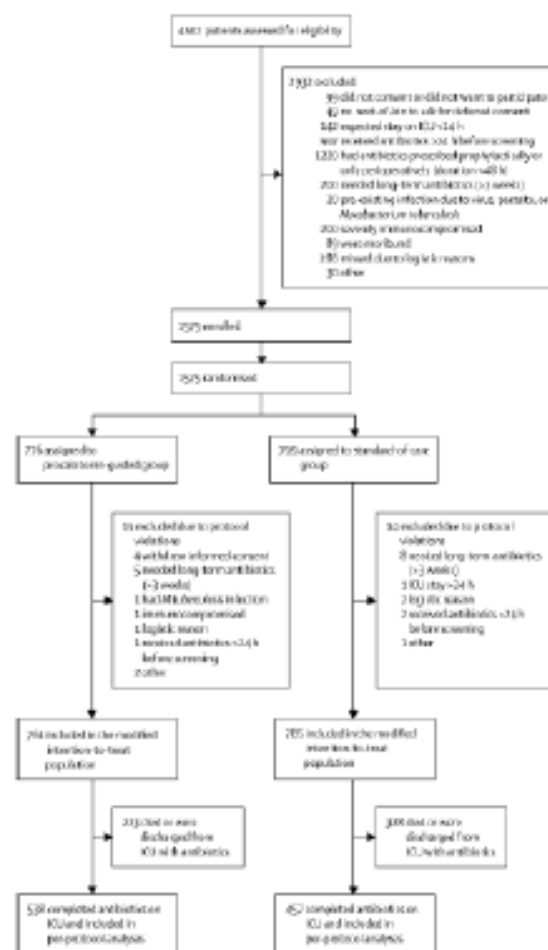
Evelien de Jong, Jos A van Oers, Albertus Beishuizen, Piet Vos, Wytze J Vermeijden, Lenneke E Haas, Bert G Loef, Tom Dormans, Gertrude C van Melsen, Yvette C Kluiters, Hans Kemperman, Maarten J van den Elsen, Jeroen A Schouten, Jörn O Streefkerk, Hans G Krabbe, Hans Kieft, Georg H Kluge, Veerle C van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

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, Wytse J. Vermeijden, Lenneke E. Haas, Bert G. Loef, Tom Diermanx, Gertrude C. van Melsen, Yvette C. Kluiters, Hans Kemperman, Maarten J. van den Elsen, Jeroen A. Schouten, Jeroen D. Streeflink, Hans G. Krebber, Hans Klijdt, Georg H. Kluge, Verle C. van Dam, Joost van Pelt, Laura Barmann, Martine Boelerman-Ottien, Auke C. Boelinger, Henrick Endeman, Jos W. Twisk, Ewaude M. W. van de Garde, Anne Marie G. A. de Smet, Jozsef Keszecsi, Armond R. Gibbs, Maarten W. Wijsten, Dylan W. de Lange

February 29, 2016

THE LANCET Infectious Diseases



The Netherlands, 15 ICUs

Primary endpoint: number of AB days

Secondary endpoint: mortality (28d, 1y)

Screened: 4507

Enrolled: 1575 (35%)

776 PCT / 799 SOC

intention to treat: 761 / 785

per-protocol: 538 / 457

Jong, et al Lancet ID, 2016

	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



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/ijantimicag>

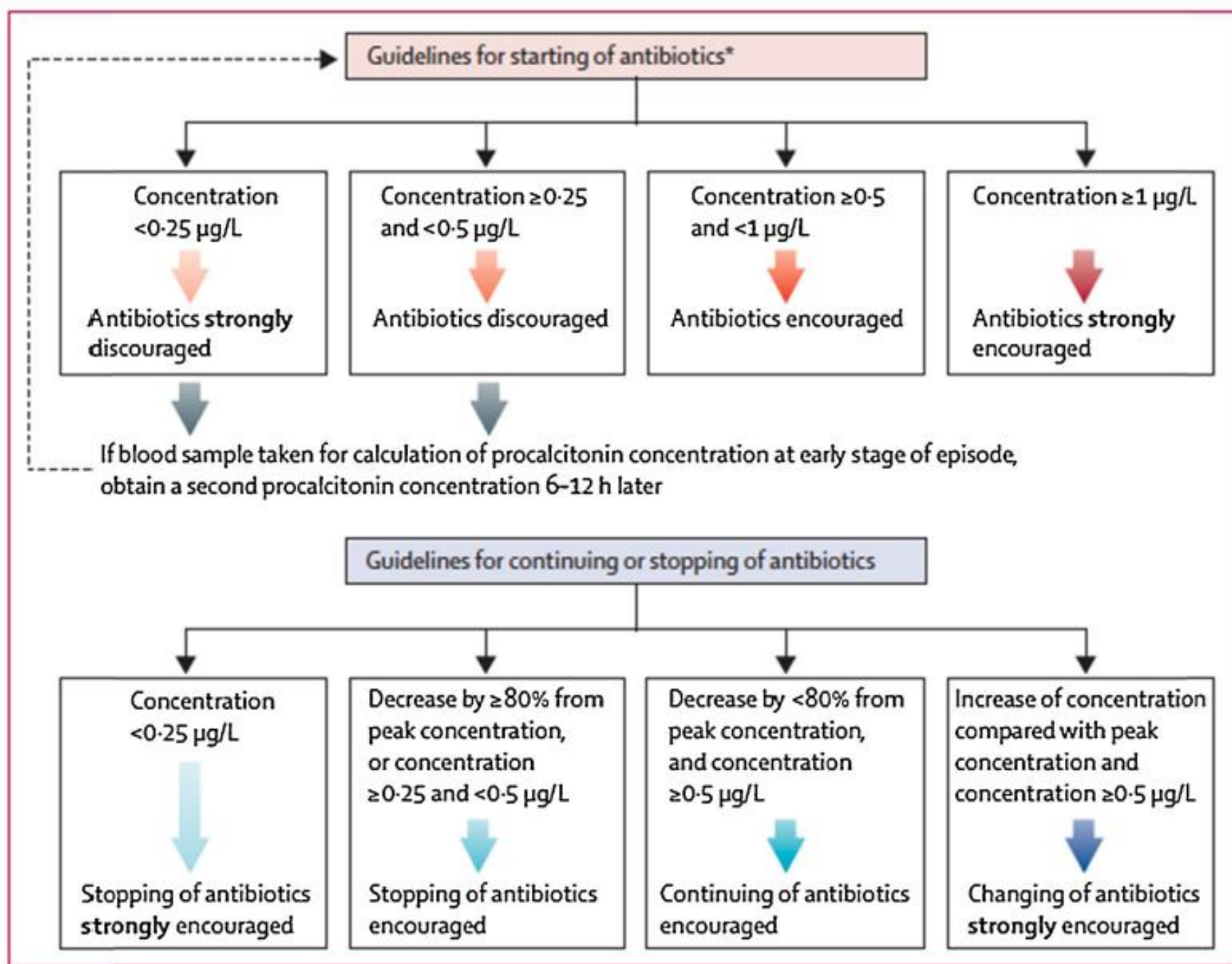
Procalcitonin to guide antibiotic therapy in the ICU

Nicolas Bréchet^{a,b,*}, Guillaume Hékimian^{a,c}, Jean Chastre^{a,c}, Charles-Edouard Luyt^{a,c}

^a Service de Réanimation Médicale, Institut de Cardiologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Université Pierre-et-Marie-Curie, Paris 6, 47 boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France

^b INSERM U1050, Centre interdisciplinaire de recherche en biologie – Collège de France, 11 Place Marcelin Berthelot, 75231 Paris Cedex 05, France

^c INSERM, UMRS-1166, Institute of Cardiometabolism and Nutrition (iCAN), Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, Université Pierre et Marie Curie, Paris 6, 47 bd de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France



REVIEW

Open Access



Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy

Ashitha L. Vijayan, Vanimaya, Shilpa Ravindran, R. Saikant, S. Lakshmi, R. Kartik and Manoj. G^{*}

Prokalsitonin ve CRP'nin Klinik Kullanımı

Prokalsitonin

- Erken evre
 - Daha hızlı yükselebilir
 - Negatif olması başlangıçta sepsisi dışlamaz
- İleri evre
 - negatif olması rahatlatılabilir.
 - Düştüğü zaman hemen antibiyotikler kesilemeyebilir ama iyi bir destek sunar.
- Nötropeniden etkilenmez

CRP

- Erken evre
 - Bir gün sonra yükselebilir
 - Pek çok başka durumda yükselebilir. Örneğin influenza
- İleri evre
 - Hastalığın genel seyri hakkında daha çok fikir verebilir.
- Nötropeniden etkilenebilir

Prokalsitoninin Yüksekliği: Beklenmeyen Durumlar

1. Kanserler

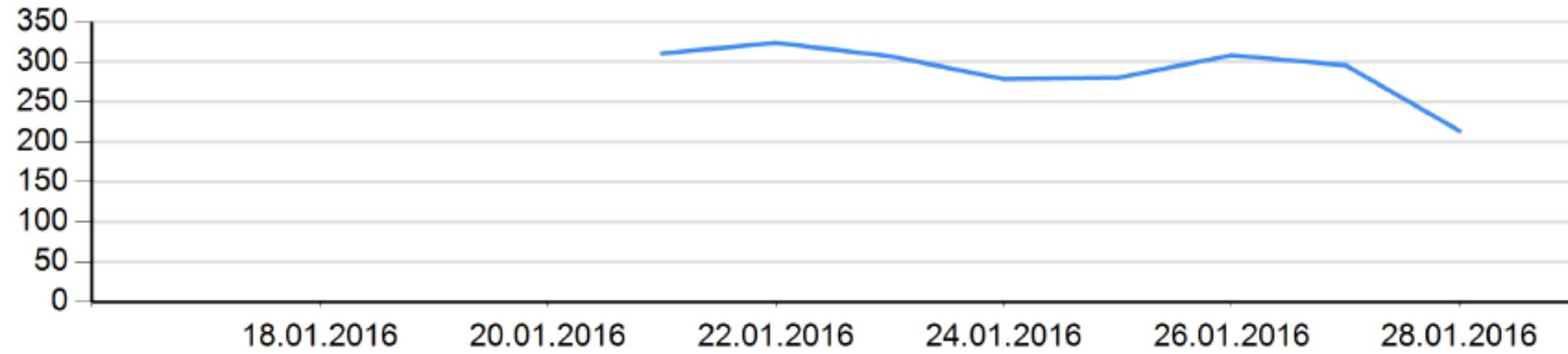
1. Akciğer kanseri
2. Akciğer hastalıkları
3. Yaygın peritonit?
4. Böbrek yetmezliği (yüksek kreatinin)

2. Enfeksiyonlar

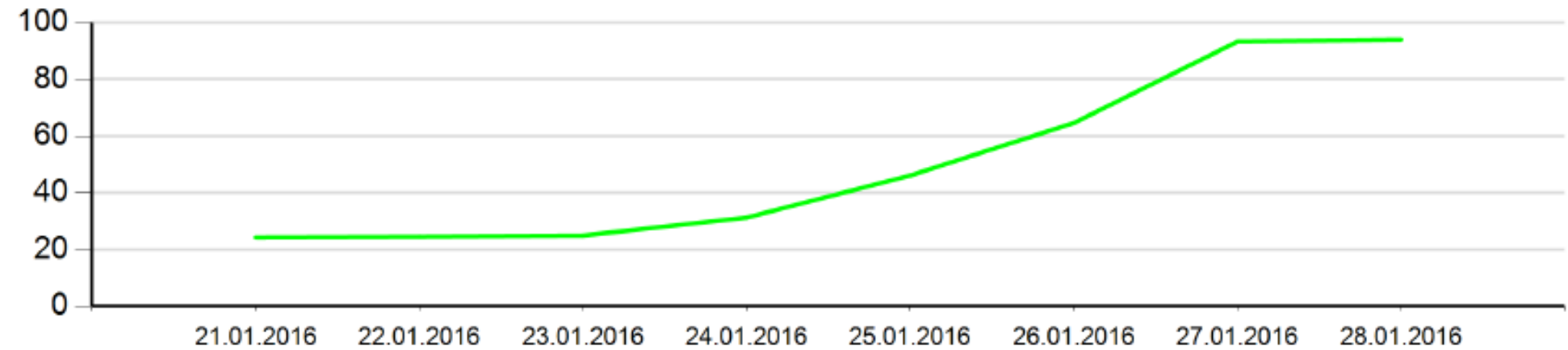
1. Tetanus
2. Sıtma
3. İnfluenza

Olgu 1. MS, Akciğer kanseri

CRP

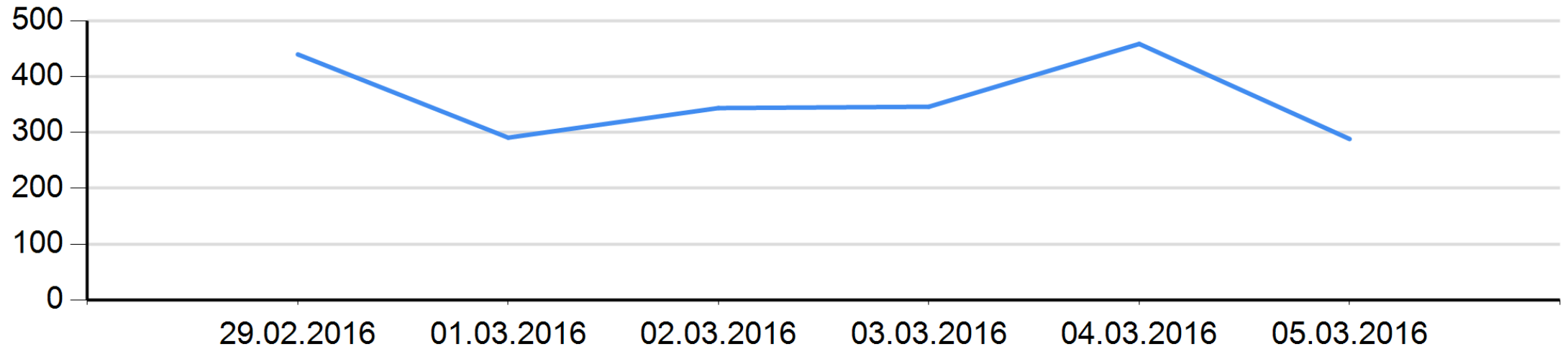


PCT

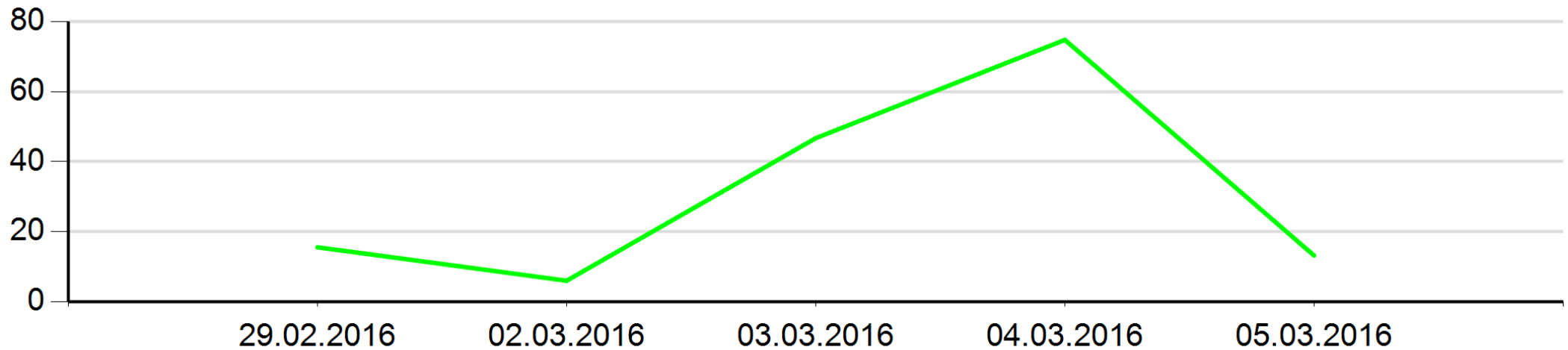


Olgu 2. ANMH: Influenza, Yoğun Bakım

CRP



PCT



N=19,000
All PCT Measurements
Age > 18
Inpatient
2017-2018

N=15,462
Repeated
Measurements

N=3538
Individual
Patients
Max PCT Result

N:2257
PCT: <1

N: 600
PCT: 1-5

N: 208
PCT: 5-10

N: 333
PCT: 10-50

N: 76
PCT: 50-100

N: 64
PCT>100

Sepsis
Pnömoni
İYE

PCT > 100 -- Enfeksiyon

- Sepsis (25)
- Pnömoni (13)
- UTI (9)
- Enfeksiyon yok (9)
- Apandisit, Barsak Perforasyonu, Batında enfekte kitle (3)
- Peritonit (3)
- Febril Nötropeni (2)
- Rektovajinal Fistül (1)

PCT > 100 -- Malinite

- Malinite yok (25)
- Rektum ve rectosigmoid kolon (6)
- Hematolojik (5)
- Mide (4)
- Pankreas (4)
- Akciğer (3)
- Kolon (3)
- Serviks uteri (3)
- Prostat (3)

PCT > 100 -- Malinite

- Mesane (2)
- Beyin ve Menenjiom (2)
- Endometrium (1)
- GIST (1)
- Myeloid sarkom (1)
- Over (1)
- Renal (1)
- Primer bilinmiyor (1)
- Metastatik (12)

PCT > 100 -- Komorbiditeler

- Kardiyovasküler (33)
- DM (22)
- Renal (15)
- Nörolojik 9
- Serebrovasküler (8)
- 3 gün içinde Operasyon ve Kanama (8)
- KOAH (6)
- Organ nakli (4)
- Tiroid (3)

Differences in Stewardship

Antibiotic

- Diagnosis
 - CRP
 - Procalcitonin
 - Culture: earlier
- Resistance reports
 - Set
- Switch
- Consensus in treatment better

Antifungal

- Diagnosis
 - BDG
 - GM/CT
 - Culture: not very early
 - Difficult if seated deeply
- Resistance reports
 - Improving
- Switch: not well developed
- Consensus in treatments needs to be improved

Yoğun Bakım Ünitesi'nde Prokalsitonin ve Hastanede C-Reaktif Protein Bakılma Sıklığı

	Haftada en az 5 gün n (%)	Haftada 3-4 gün n (%)	Haftada 1-2 gün n (%)	Bakılmıyor n (%)
Prokalsitonin	4 (26.7)	2 (13.3)	6 (40)	3 (20)
C-Reaktif Protein	6 (40)	4 (26.7)	5 (33.3)	0

Taşdelen-Fışgın N, Keske S, İslar B, Azap O, Şimşek F, Azap A, Aydın GÇ, Demiroğlu YZ, Menekşe S, Karakoç ZÇ, Fincancı M, Aydın M, Erbay A, Ural O, Kaya Ş, Arslan E, Alıracı ID, Ergönül O.

Ankete Katılan Hekimlerin Hastaneleri ile İlgili Antimikrobiyal Yönetimiyle İlgili Değerlendirmeleri

Olumlu	Olumsuz
Yoğun bakım ünitesi ve kritik birimlerde aktif sürveyans uygulanması	İnfeksiyon kontrollerine uyumsuzluk
Hastanede antimikrobiyal seçiminde İHKMU'na danışılması	Eğitim çalışmalarının sürekliliğinin sağlanamaması
Tedaviye erken başlanması	Cerrahi profilaksi süresini uzatma eğilimi-uyumsuzluk
De-Eskalasyonun kısmi de olsa uygulanabilmesi	Klinik eczacı/farmakoloğun bulunmaması
Cerrahi profilaksi doğru başlanması	MİK bakılamaması
Mikrobiyoloji laboratuvarının kısıtlı antibiyogram bildirmesi	Biyobelirteçlerin yeterince istenmemesi

Taşdelen-Fışgın N, Keske S, İslar B, Azap O, Şimşek F, Azap A, Aydın GÇ, Demiroğlu YZ, Menekşe S, Karakoç ZÇ, Fincancı M, Aydın M, Erbay A, Ural O, Kaya Ş, Arslan E, Alıracı ID, Ergönül O.

TÜRKİYE’NİN ALTI BÖLGESİNDEN 16 HASTANEDEKİ ANTİMİKROBİYAL YÖNETİMİN DEĞERLENDİRİLMESİ

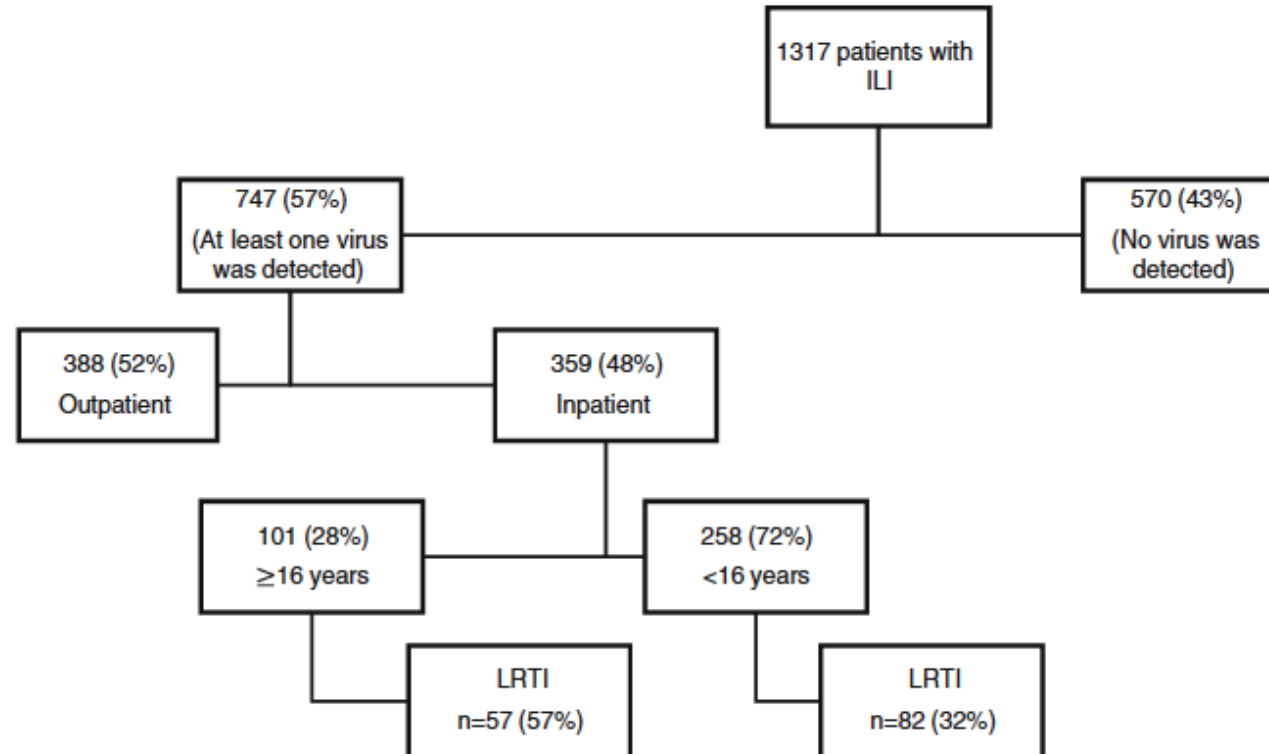
Hızlı Tanı Testleri

	Kamu dışı hastane	Kamuya bağlı hastane	p
Clostridium difficile	3/5 (%60)	3/10 (%30)	0.264
Solunum paneli	2/5 (%40)	%20	0.409
İshal paneli	1/5 (%20)	0	0.143

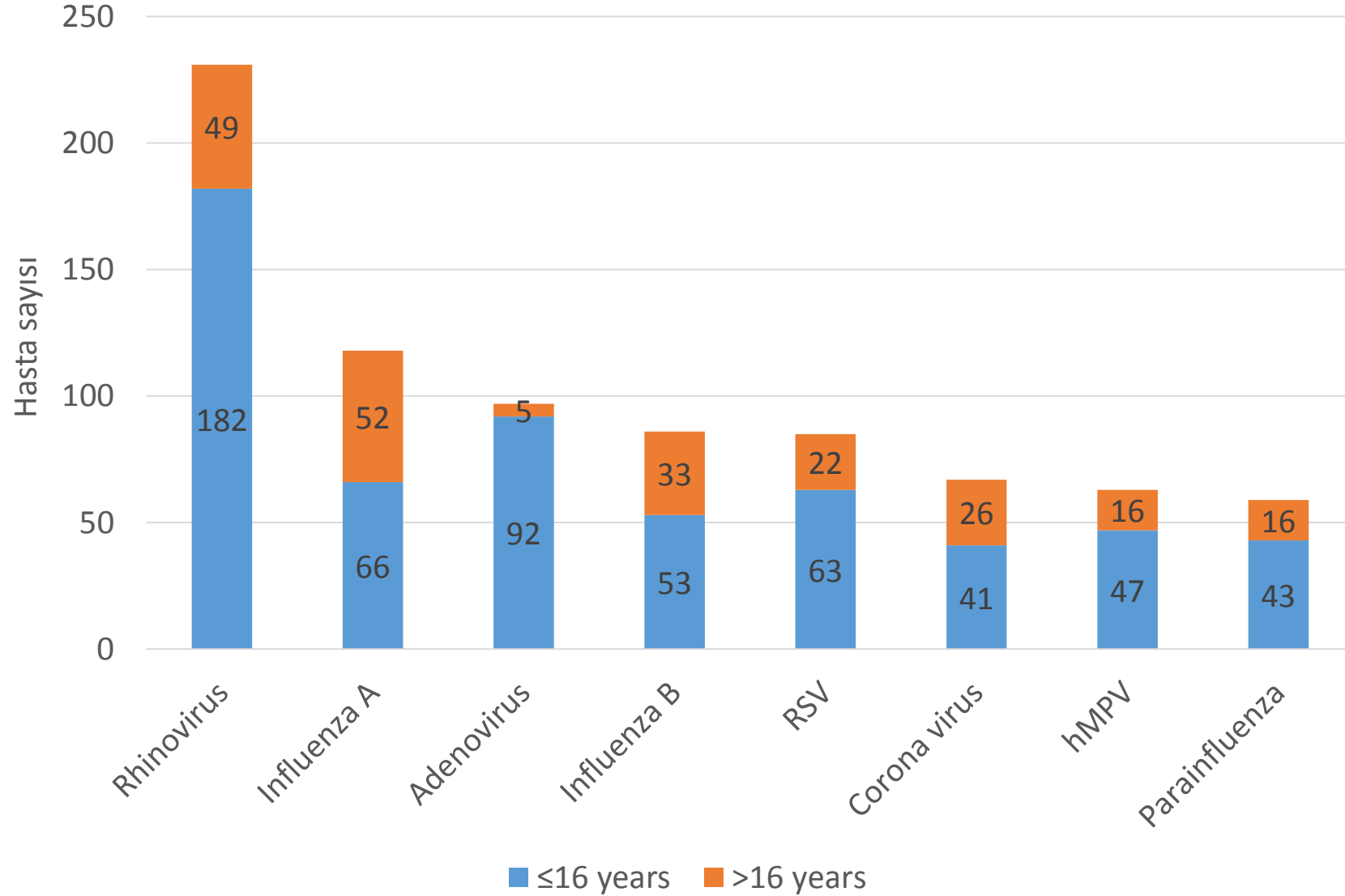
Taşdelen-Fışgın N, Keske S, İslar B, Azap O, Şimşek F, Azap A, Aydın GÇ, Demiroğlu YZ, Menekşe S, Karakoç ZÇ, Fincancı M, Aydın M, Erbay A, Ural O, Kaya Ş, Arslan E, Alıracı ID, Ergönül O.

The rapid diagnosis of viral respiratory tract infections and its impact on antimicrobial stewardship programs

Şiran Keske¹ · Önder Ergönül^{1,2} · Faik Tutucu² · Doruk Karaaslan² · Erhan Palaoğlu³ · Füsün Can⁴



Solunum Yolu İnfeksiyonlarında Multipleks PCR Kullanımı ve Antibiyotik Yönetimi



Solunum Yolu İnfeksiyonlarında Multipleks PCR Kullanımı ve Antibiyotik Yönetimi

Table 2 Antibiotic continuation details of inpatients with positive molecular respiratory tests (MRT)

	Children		<i>p</i> -Value	Adults		<i>p</i> -Value
	Before intervention (year 2015)	After intervention (year 2016)		Before intervention (year 2015)	After intervention (year 2016)	
Inappropriate antibiotic use (%)	53/119 (44.5)	40/139 (28.8)	0.009	28/39 (72)	39/62 (63)	0.36
Mean duration of inappropriate antibiotic use (days)	6.5 (SD 3.1)	4.6 (SD 2.0)	< 0.001	9.7 (SD 7.3)	6.2 (SD 3.7)	0.007



AMERICAN
SOCIETY FOR
MICROBIOLOGY

Journal of
Clinical Microbiology®

EPIDEMIOLOGY



Rapid Molecular Detection of Gastrointestinal Pathogens and Its Role in Antimicrobial Stewardship

Şiran Keske,^a Burak Zabun,^b Kahraman Aksoy,^b Füsün Can,^c Erhan Palaoğlu,^d Önder Ergönül^e

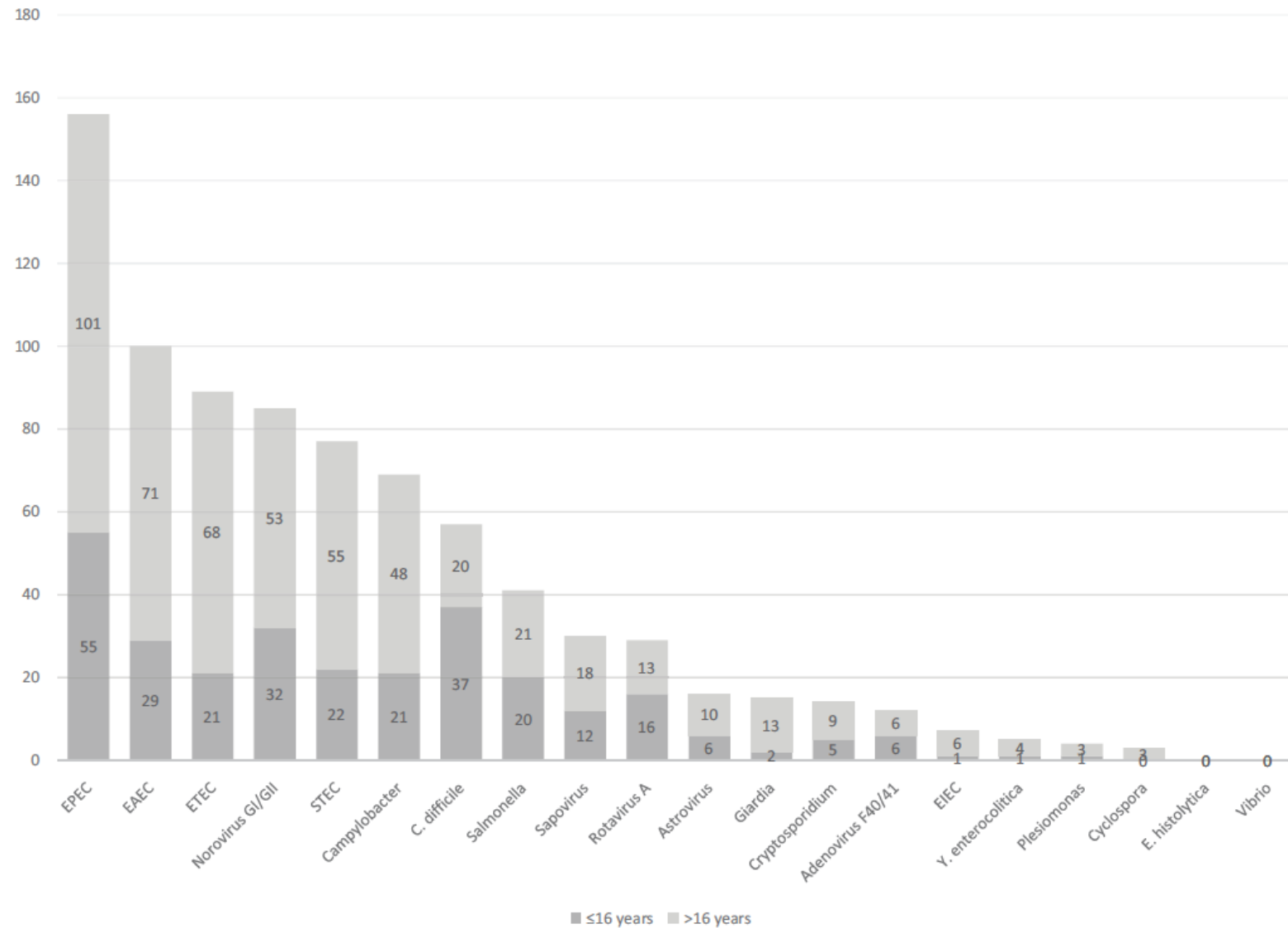


FIG 2 The most commonly detected pathogens among the patients with acute gastroenteritis. y axis represents number of each pathogen detected.

Teşekkürler

Amerikan Hastanesi

Dr. Şiran Keske

Koç Üniv Tıp Fak, İHKM AD

Doç. Dr. Süda Tekin

Dr. Mahir Kapmaz

Prof. Dr. Füsun Can