

KLİMİK DERNEĞİ OKULU (KİDOK)

KUTEP 2023

21-23 ARALIK 2023

ATEŞ-ÖKSÜRÜKLE GELEN HASTAYA YAKLAŞIM

Adalet ALTUNSOY

Funda MEMİŞOĞLU

Serap ŞİMŞEK-YAVUZ



KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

Bilimle
Sađlıkla

36 .Yıl

Olgu-1

- 75 yaşında kadın hasta, İstanbul'da yaşıyor, emekli öğretmen
- Yakınma: Ateş, nefes darlığı ve öksürük ve balgamda artış (2 gündür)
- KOAH'ı ve kronik bronşiti var, gerektiğinde inhaler bronkodilatatörler kullanıyor
- 1 yıl önce akut koroner sendrom nedeniyle 1 stent takılmış, 1 hafta hastanede yatmış
- 7 ay önce kronik bronşitin akut alevlenmesi nedeniyle antibiyotik kullanmış, adını ve süresini hatırlamıyor
- 35 paket yılı sigara kullanımı, halen devam ediyor
- Seyahat/hayvan teması öyküsü yok
- COVID-19 primer ve iki doz hatırlatma dozu yapılmış, grip ve pnömokok aşılı yapılmamış

Olgu-1

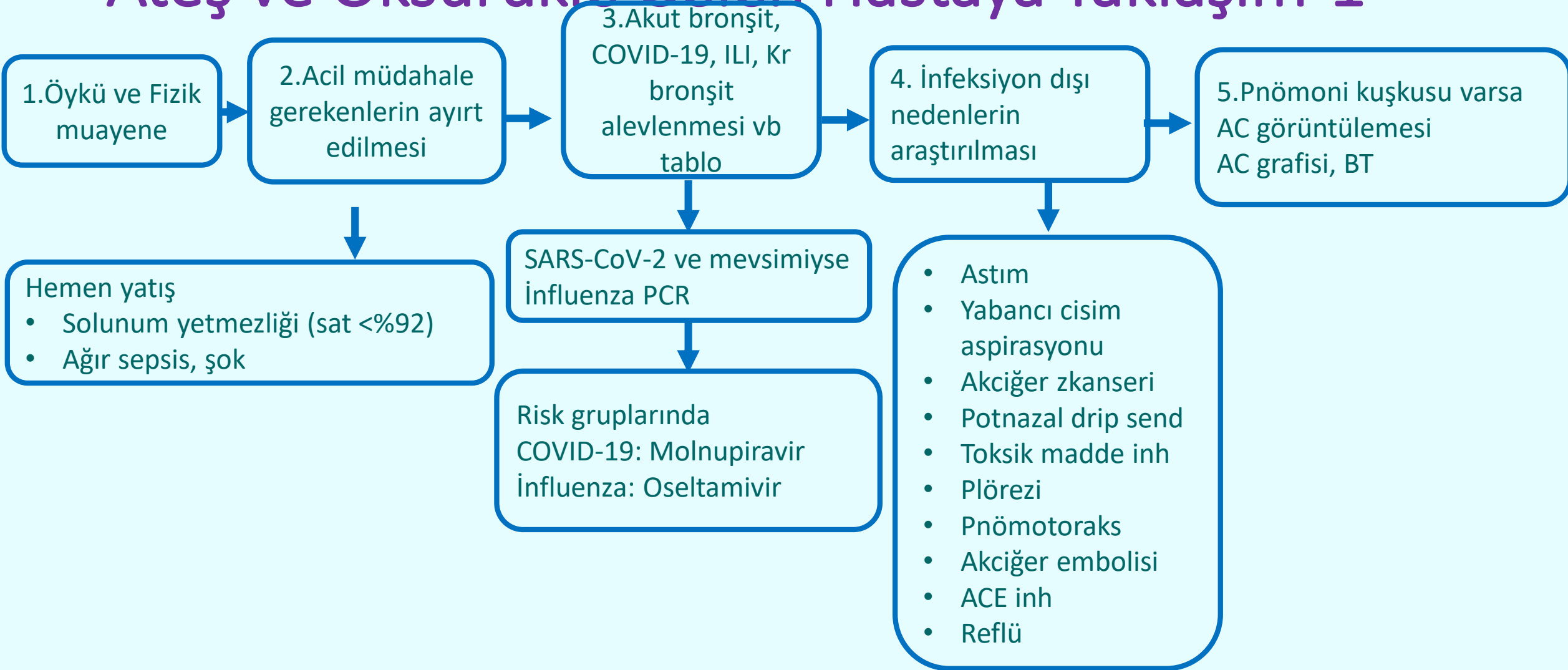


Fizik muayene

- Hasta dispneik, prodüktif öksürük ve herpes labialis var
- Obez (VKİ 31)
- TA 130/80 mm Hg; vücut sıcaklığı 38 °C; NDS 100 /dk, düzenli ; SDS: 31 /dk, O₂ saturasyonu oda havasında %93
- AC'de sol alt lobda krepitasyonlar
- Diğer muayene bulguları normal

Ne düşünürsünüz?

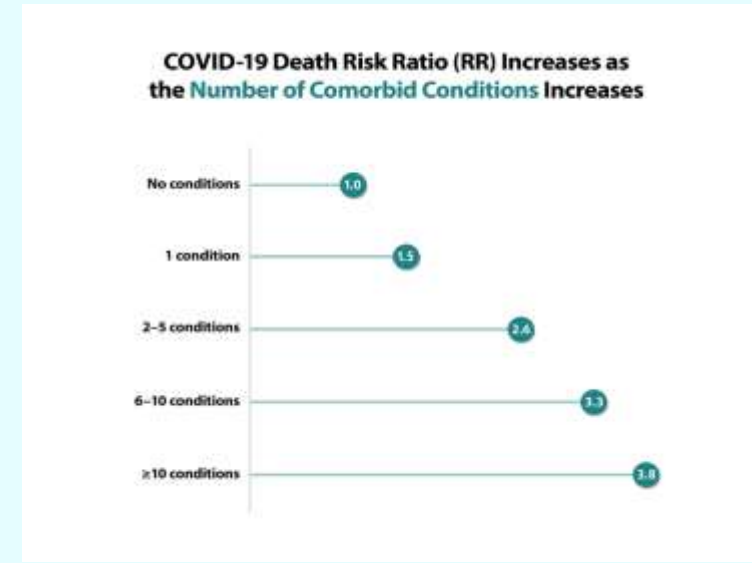
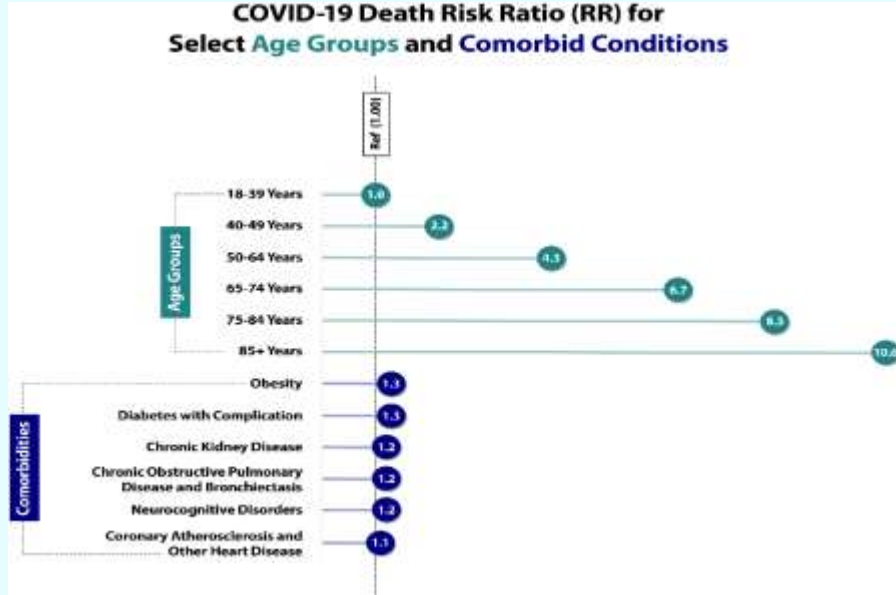
Ateş ve Öksürükle Gelen Hastaya Yaklaşım-1



COVID-19'a Bağlı Ölüm ve Ağır Hastalık İçin Riskli Gruplar

Günümüzde COVID-19 nedeniyle hayatını kaybedenler

- Yaşlılar (>65 yaş), ≥ 3 komorbiditesi olanlar , bağışıklığı baskılanmış konaklar



Komplike/Ağır COVID-19 Risk Faktörleri

Önceliklendirme	Risk Grubu
1	Aşılı olup olmamasına bakılmaksızın, yeterli antikor yanıtı oluşturamayacak immunokompromize kişiler Ağır hastalık riski çok yüksek olan <u>aşısız</u> kişiler (≥ 75 yaş veya ≥ 65 +ek bir risk faktörü)
2	<u>Aşısız</u> , ≥ 65 yaşında veya < 65 yaş+ek bir risk faktörü olanlar
3	Ağır hastalık riski çok yüksek olan <u>aşılı</u> kişiler (≥ 75 yaş veya ≥ 65 +ek bir risk faktörü) Not: Rapel yapılmamış olanlar önceliklenmelidir
4	<u>Aşılı</u> , ≥ 65 yaşında veya < 65 yaş+ek bir risk faktörü olanlar Not: Primer aşısından sonra rapel yapılmamış olanlar önceliklenmelidir

Komplike/Ağır Grip Risk Faktörleri

- <2, >65 yaş
- Kronik böbrek, kalp, akciğer hst
- Metabolik hst
- Hematolojik hastalıklar
- Nörolojik-nörogelişimsel hst
- İmmunosupresyon
- Obezite
- Gebelik

Olgu-1

Laboratuvar bulguları

- Hemoglobin seviyesi 14 g/dl; hematokrit, %42; lökosit sayısı 19,000 hücre/ml, %85 nötrofil , trombosit sayısı 155,000 hücre/ml
- Na+, 139mg/dl; K+, 4.1 mg/dl
- Kreatinin 0.8 mg/dl
- ALT ve AST normal
- CRP 120 mg/l
- Prokalsitonin 2 µg/l
- Nazofarengeal SARS-CoV-2 PCR ve influenza PCR testleri negatif

Olgu-1

- AC grafisinde sol alt lobda lobar konsolidasyon
- BT'de sol alt lobda hava bronkogramlarıyla birlikte lobar konsolidasyon, minimal plevral efüzyon

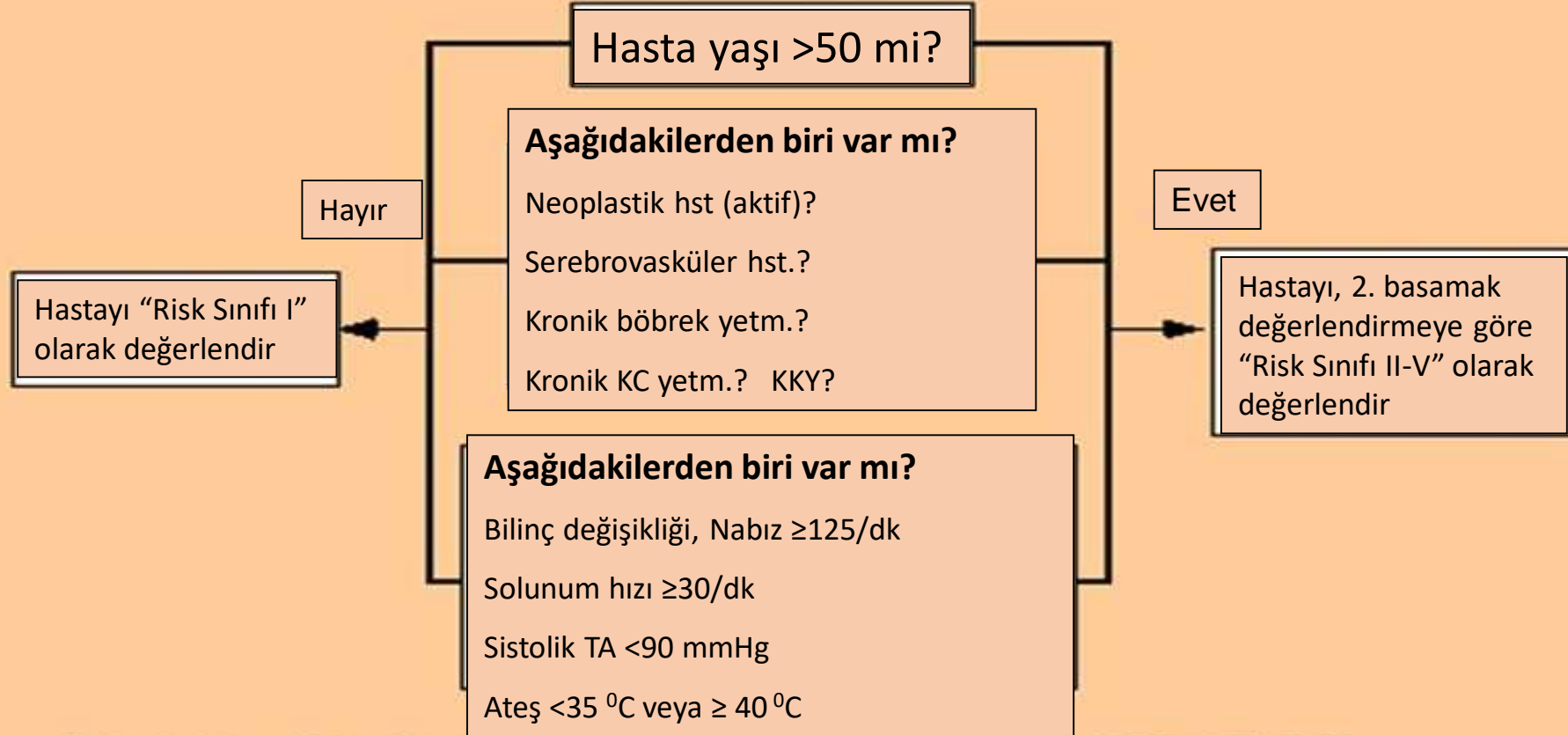


Bu hasta ayaktan izlenebilir mi?

6. Hastalığın ağırlığının değerlendirilmesi ve hastanın izlem yerinin belirlenmesi

Pnömoni Ağırlık Skoru

“Risk Sınıfı I olan hastaların belirlenmesi için 1. basamak



† Adapted from Fine, MJ, Auble, TE, Yealy, DM, et al. N Engl J Med 1997; 336 :243.

Pnömoni Ağırılık Skoru

“Risk Sınıfı II-V olan hastaların belirlenmesi için II. basamak puanlama

Ölçüt	Puan	Ölçüt	Puan
Yaş		Laboratuvar Bulguları	
Erkek	Yıl	BUN ≥ 30 mg/dl	20
Kadın	Yıl-10	Na < 130 mmol/L	20
	65	Glukoz ≥ 250 mg/dl	10
Huzurevinde kalmak	10	Htc $< \%30$	10
Komorbidite		Akciğer Radyogramı	
Tümör varlığı	30	Plevral efüzyon	10
KC hastalığı	20		
KKY	10	Oksijenasyon	
KVH-SVH	10	Arter pH < 7.35	30
Böbrek hastalığı	10	PaO ₂ < 60 mmHg	10
Vital Bulgular		SaO ₂ $< \%90$	10
Mental bozukluk	20		
SS ≥ 30 /dk	20		
Sistolik TA < 90 mmHg	20		
Isı $< 35^\circ\text{C}$ veya $\geq 40^\circ\text{C}$	15		
Kalp hızı ≥ 125 /dk.	10		

KC: Karaciğer, KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği, KVH-SVH: Kardiyovasküler ve Serebrovasküler Hastalık, SS: Solunum Frekansı, TA: Arteriyel Tansiyon, BUN: Kan üre nitrojeni, Na: Sodyum, Htc: Hematokrit, PaO₂: Oksijen Parsiyel Basıncı, SaO₂: Oksijen Saturasyonu
Evreleme: Evre I: Yaş < 50 ve kanser, KKY, KVH-SVH, KC ve böbrek hastalığı yok; Evre II: < 70 puan; Evre III: 71-90 puan; Evre IV: 91-130 puan; Evre V: > 130 puan

95

Toplum Kökenli Pnömonilerde Hastalığın Ağırlığının Değerlendirilmesi –CURB-65 Skorlaması

1. Confusion (Konfüzyon)
2. Urea (Üre) >42.8 mg/dl, (BUN ölçülüyorsa >20 mg/dl)
3. Respiratory rate (Solunum sayısı) ≥ 30 /dk
4. Blood pressure (Kan basıncı) (Sistolik <90 mmHg veya Diyastolik ≤ 60 mmHg)
5. Yaş ≥ 65 yıl

Mortalite

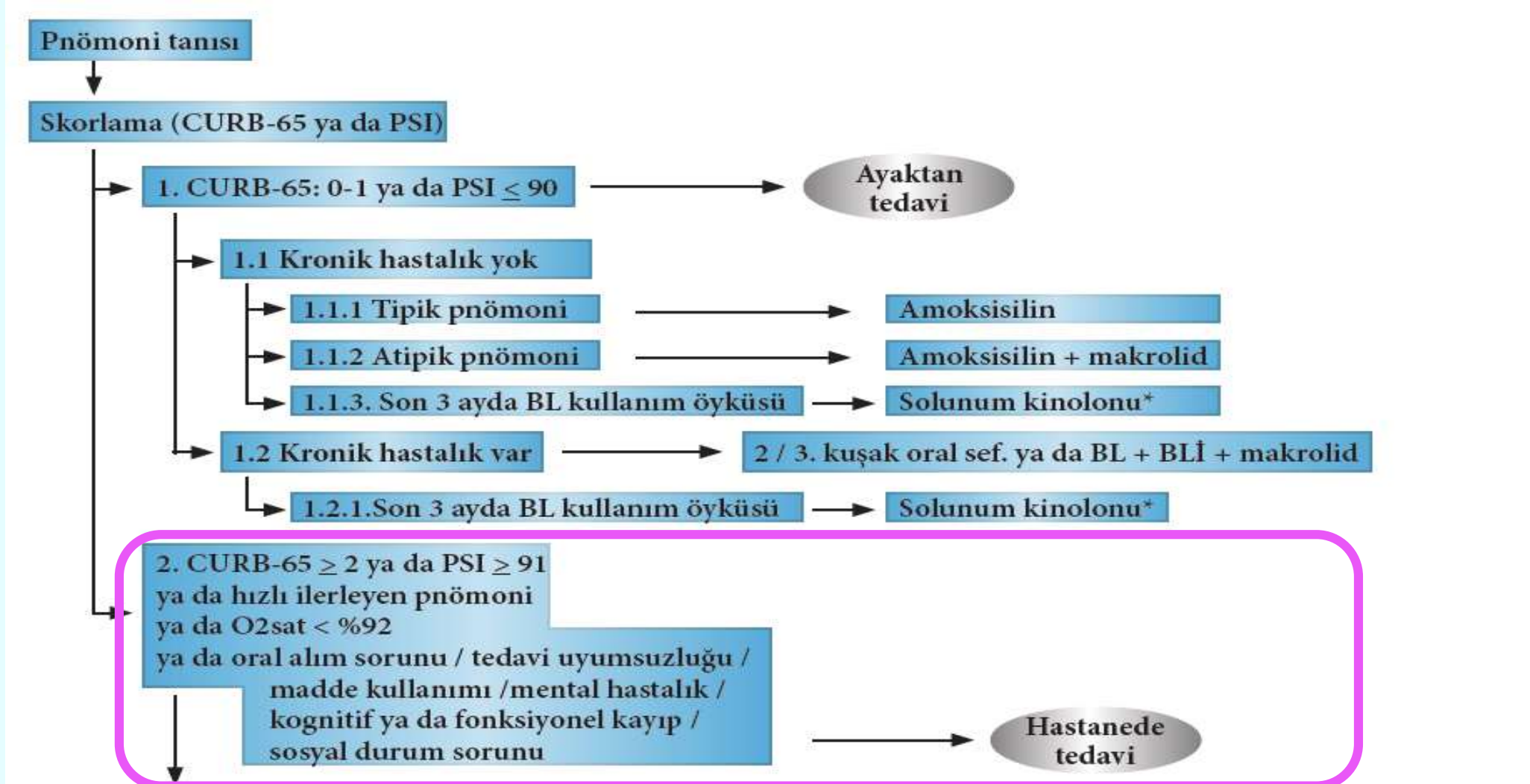
CURB-65 skoru	0	1	2	3	4
Mortalite (%)	0.7	2.1	9.2	14.5	40

0-1? olanlara ayaktan tedavi

1-2 olanlar hastaneye yatırılmalı

≥ 3 olanlar yoğun bakımda izlenmeli

Erişkinlerde Toplumda Gelişen Pnömoniler: Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu-2021



YBÜ'ye Yatırma Ölçütleri

- YBÜ majör ölçüt (biri varsa)
 - Septik şok (vazopressör gereksinimi)
 - Mekanik ventilatör desteği gereken solunum yetm
- YBÜ minör ölçüt (üçü varsa)
 - Bilinç değişikliği
 - Sıvı desteği gerektiren hipotansiyon
 - Vücut sıcaklığı $<36^{\circ}\text{C}$
 - **DSS ≥ 30**
 - $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$
 - $\text{BUN} \geq 20 \text{ mg/dl}$
 - Kan lökosit sayısı $<4000/\mu\text{l}$
 - Kan trombosit sayısı $<100.000/\text{ml}$
 - Multilober tutulum

Hasta önce Acil Servise yatırıldı, ardından İHKM Servisi'ne alındı

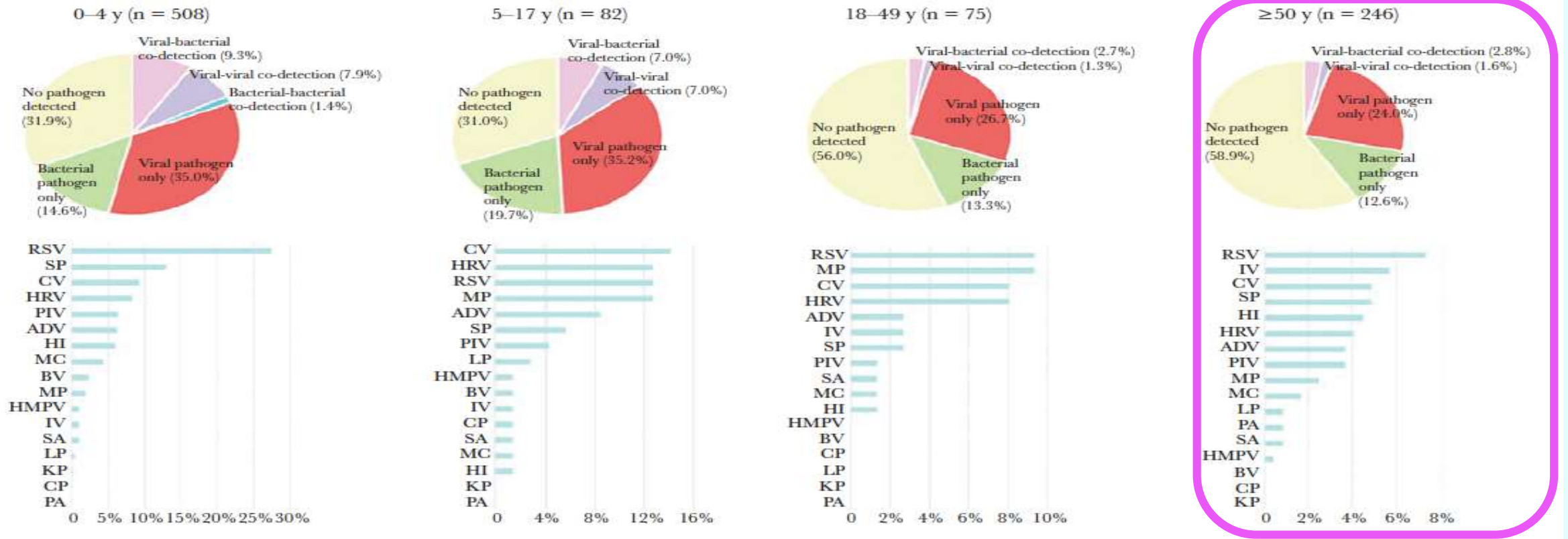
Bu hastada en olası etken nedir?

Öykü ve Komorbiditelere Göre Pnömoni Etkenleri

Alkol kullanım hastalığı	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , oral anaerobes, <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter</i> species, <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
KOAH ve/veya tütün kullanımı	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Legionella</i> spp, <i>S. pneumoniae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i>
Aspirasyon	Gram negatif enterikler, oral anaeroplara
Akciğer apsesi	CA-MRSA, oral anaeroplara, <i>M. tuberculosis</i> , atipik mikobakteriler, endemik mantarlar,
Kuşlarla temas	<i>Chlamydia psittaci</i>
Tavuzlarla temas	Kuş gribi
Çiftlik hayvanlarıyla temas	<i>Coxiella burnetti</i>
HIV enfeksiyonu (erken)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. tuberculosis</i>
HIV enfeksiyonu (geç dönem)	Erken dönemdekiler + <i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Aspergillus</i> , atipik mikobakteriler (özellikle <i>Mycobacterium kansasii</i>), <i>P. aeruginosa</i> , <i>H. influenzae</i>
Öncesinde otel-gemide konaklama	<i>Legionella</i> spp.
Arap Yarımadasına seyahat	Middle East respiratory syndrome koronavirus
Influenza sezonu	Influenza, <i>S. pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>H. influenzae</i>
>2 hafta öksürük, paroksizmal öksürük ve sonrasında kusma	<i>Bordetella pertussis</i>
Yapısal akciğer hst (bronşektazi, kistik fibroz, ileri KOAH, vb)	<i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> ,
IVDU	<i>S. aureus</i> , anaerobes, <i>M. tuberculosis</i> , <i>S. pneumoniae</i>
Endobronşiyal obstrüksiyon	Anaeroplara, <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i>

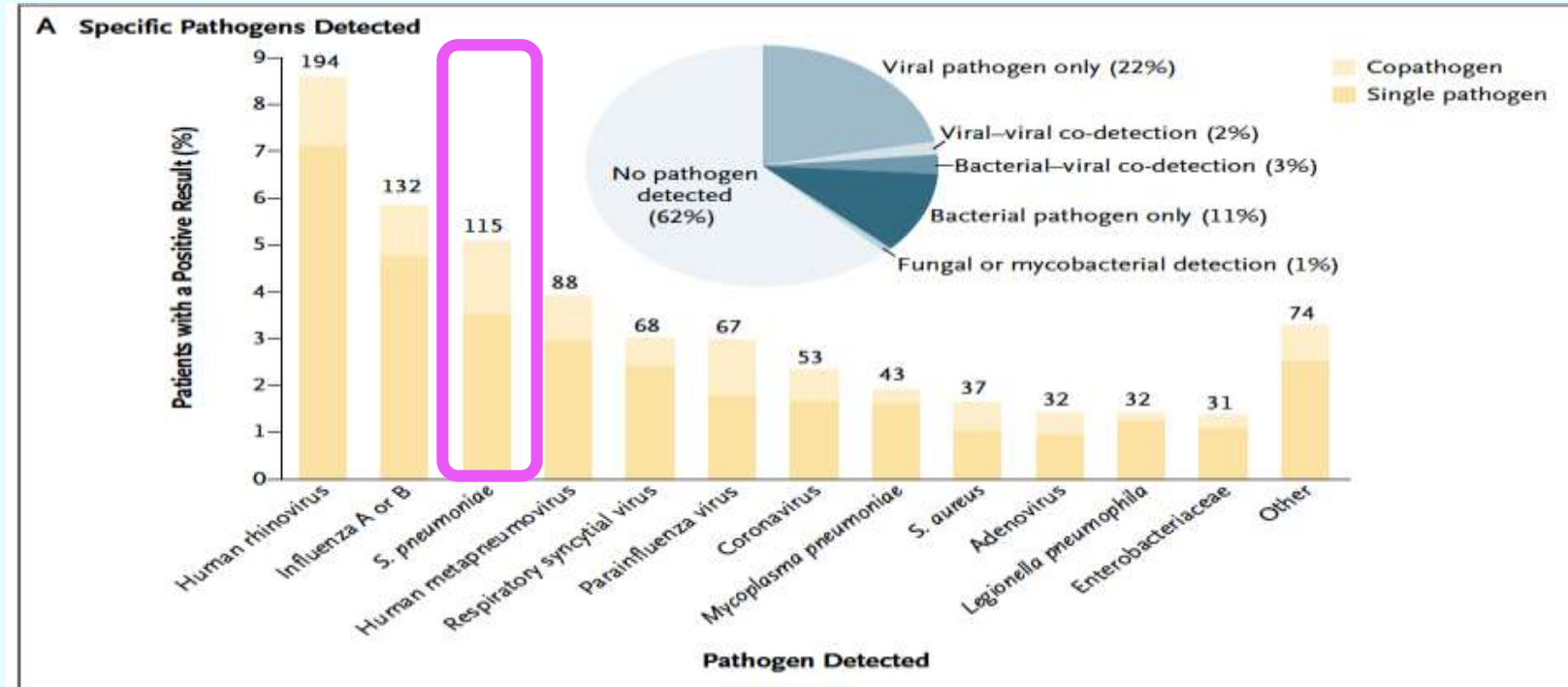
Çin'de 2016-2019'da Hastaneye Yatırılmış 1674 TKP

- Etken tanımlanabilen %60, tek virus %31, tek bakteri %14
 - >50 yaşta tek virus %24, tek bakteri %13



ABD 2010-2012 Hastaneye Yatırılmış Normal Erişkin Konakta TKP

- 2320 infiltrasyonu olan hasta, pnömokok 3.sıklıkta
 - Çocuk aşılması, sürü bağışıklığı, erişkin bağışıklama



Viral mi Bakteriyel mi?

Viral lehine

- Viral test pozitifliđi
- Bakteriyel mikrobiyolojik kanıt olmaması
- BL, multifokal yamalı veya buzlu cam opasiteleri olması
- Bakteriyel düşündürecek dens konsolidasyon olmaması
- Prokalsitonin seviyesinin $<0.25\text{ng/ml}$ olması
- WBC, CRP düşüklüğü

Bakteriyel lehine

- Bakteriyel test pozitifliđi (virus eşlik edebilir)
- Lober veya alveoler konsolidasyon, hava bronkogramıyla dens konsolidasyon, plevral efüzyon, apse eşlik etmesi
- Prokalsitonin $\geq 0.25\text{ ng/dl}$
 - Negatif çıkarsa 4-6 saat sonra tekrar
 - $<0.25\text{ng/ml}$ 'nin negatif prediktif değeri $>\%95$

Pseudomonas Risk Faktörleri

- **Güçlü göstergeler**
 - Balgamın Gram boyamasında Gram-negatif çomak görülmesi
 - Öncesinde tanımlanmış *Pseudomonas* kolonizasyonu veya infeksiyonu
 - Son 3 ayda hastanede IV antibiyotik almak
- **Kuşkuyu artıran diğer göstergeler**
 - Yapısal AC hastalıkları
 - **Steroid veya antibiyotik gerektiren sık KOAH alevlenme**

MRSA Risk Faktörleri

- **Güçlü göstergeler**
 - Öncesinde tanımlanmış MRSA kolonizasyonu veya infeksiyonu
 - Balgamın Gram boyamasında Gram-pozitif küme kok görülmesi
 - Kuşkuyu artıran diğer göstergeler
 - Son 3 ayda hastanede IV antibiyotik almak
 - Yakında geçirilmiş İLİ
 - Nekrotizan/kaviter pnömoni
 - Ampiyem varlığı
 - MRSA kolonizasyonu risk faktörü olanlar
 - Son dönem KBY
 - MSM
 - Kalabalık ortamlarda yaşayanlar
 - Mahkumlar
 - İVDU
 - Temaslı spor yapanlar

Bu hastada etkeni tanımlamak için hangi testleri yapmak istersiniz?

7. Pnömoni etkeninin belirlenmesi için testlerin gönderilmesi ve etkenin tahmin edilmesi

TKP'de Mikrobiyolojik İnceleme

Ağırlık	Skorlama	Bakım Yeri	Yapılması Gereken Testler
Hafif	PSI: I –II veya CURB-65: 0, 1???	Ayaktan	<ul style="list-style-type: none">•COVID-19 testi•Influenza testi (mevsiminde ve risklilerde)
Orta	PSI: III - IV veya CURB-65: 1-2	Serviste	<ul style="list-style-type: none">•COVID-19 testi•Viral solunum yolu paneli (sezonda)•Balgam Gram boyaması ve kültürü, Kan kültürü•İdrarda pnömokok antijeni•<i>Legionella</i> testi (varsa balgam PCR, yoksa idrarda antijen)•HIV tarama
Ağır	PSI: IV – V veya CURB-65: ≥ 3 ve/veya YBÜ ölçütleri varsa	YBÜ'de	<ul style="list-style-type: none">•COVID-19 testi ve viral solunum yolu paneli (sezonda)•Balgam Gram boyaması ve kültürü, Kan kültürü•İdrarda pnömokok antijeni•<i>Legionella</i> testi (varsa balgam PCR, yoksa idrarda antijen)•HIV tarama•Uygunsa BAL (Gram boyaması, mantar boyaması, fungal kültür ve moleküler testler)•Nazofarengela sürüntüde MRSA PCR

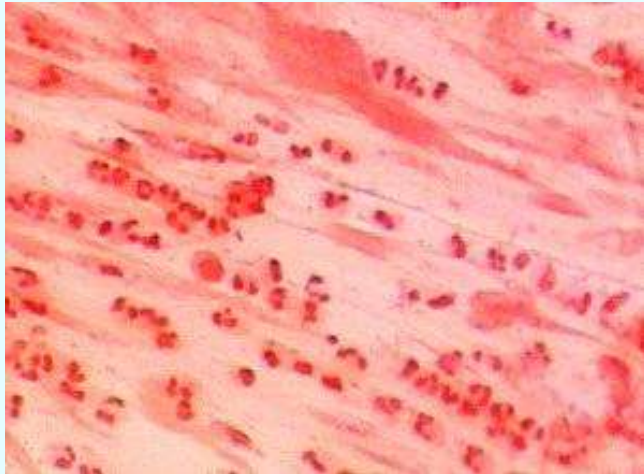
Pnömoni Hastalarında Kültür Testleri

- **Kan kültürü:** Hastaneye yatırılanlarda, antibiyotikler başlanmadan hemen önce alınmalı, pnömokoksik pnömonide %25-30 pozitif
- **Balgam kültürü**
 - **Balgam örneği**
 - Antibiyotik başlamadan önce verilmeli
 - Vermeden önce 1-2 saat bir şey yenmemeli
 - Vermeden önce ağız su ile çalkalanmalı
 - Kuvvetli öksürükle çıkarılmalı
 - Alındıktan sonra iki saat içinde ekilmeli

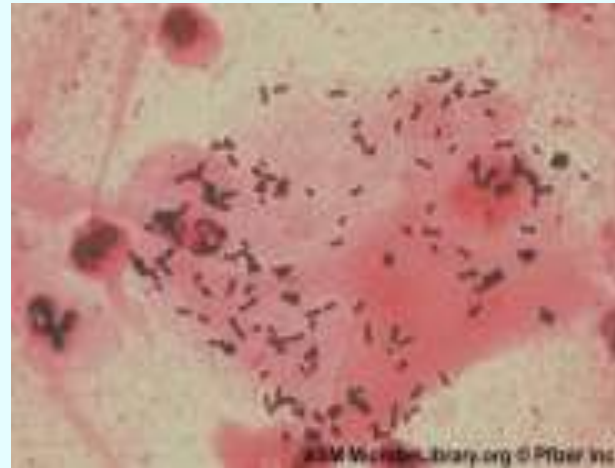
Pnömonide Balgam İncelemesi

- Bazı mikroorganizmalar üst solunum yollarında kolonizan olarak bulunabilir (*S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, vb)
- İyi bir balgam örneğinde Gram boyamada PNL olmalı, ancak skuamoz epitel hücresi olmamalı veya çok az olmalıdır .
 - 100X inceleme ile >25PNL, <10 epitel

Uygun balgam örneği

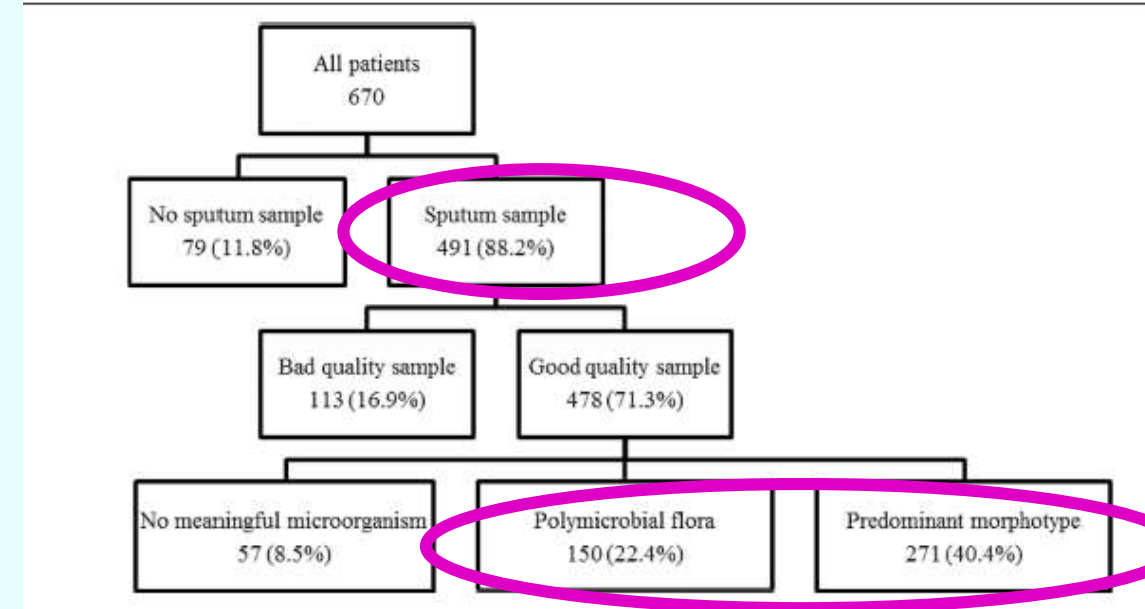


Uygun olmayan balgam örnekleri (tükürük)



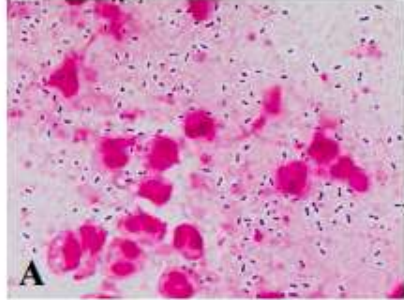
Validation of sputum Gram stain for treatment of community-acquired pneumonia and healthcare-associated pneumonia: a prospective observational study

- TKP olgularında acilde balgam veya nazotrakeal aspirasyonla solunum yolu örneği : %88 hastada örnek elde edilebilmiş

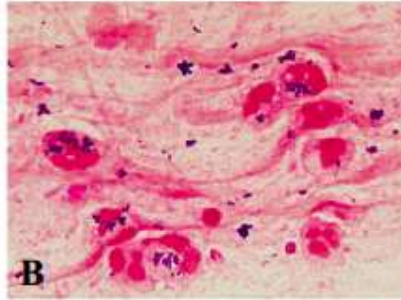


Validation of sputum Gram stain for treatment of community-acquired pneumonia and healthcare-associated pneumonia: a prospective observational study

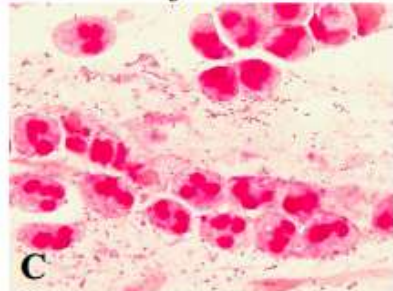
S. pneumoniae



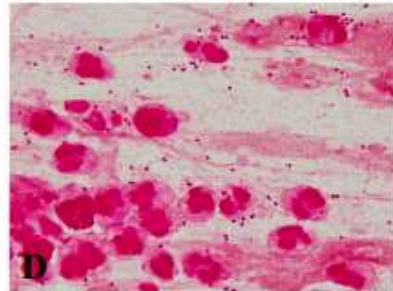
S. aureus



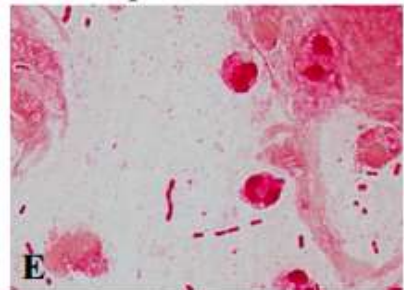
H. influenzae



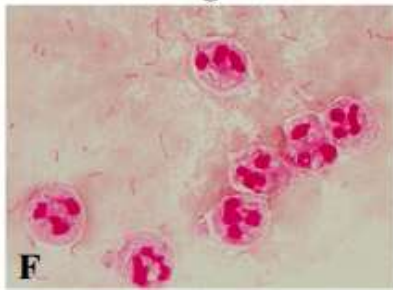
M. catarrhalis



K. pneumoniae



P. aeruginosa



- Acilde, eğitimli hekim tarafından Gram boyamasının incelenmesi: %63'ünde etkeni tanımlamış
- Gram boyaması bu 6 patojenin tanımlanmasında >%90 özgül

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	LR (+)	LR (-)
⊖PDC (<i>Streptococcus pneumoniae</i>)	62.5 (70/112)	91.5 (335/366)	69.3 (70/101)	88.9 (335/377)	7.38	0.41
⊖NCB (<i>Haemophilus influenzae</i>)	60.9 (67/110)	95.1 (350/368)	78.8 (67/85)	89.1 (350/393)	12.5	0.41
⊖NDC (<i>Moraxella catarrhalis</i>)	68.2 (30/44)	96.1 (417/434)	63.8 (30/47)	96.8 (417/431)	17.4	0.33
⊖NR-large (<i>Klebsiella pneumoniae</i>)	39.5 (15/38)	98.2 (432/436)	65.2 (15/23)	95.0 (432/455)	21.7	0.62
⊖NR-small (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	22.2 (6/27)	99.8 (450/451)	85.7 (6/7)	95.5 (450/471)	100.2	0.78
⊖PC-cluster (<i>Staphylococcus aureus</i>)	9.1 (1/11)	100 (467/467)	100 (1/1)	97.1 (467/477)	-	0.91

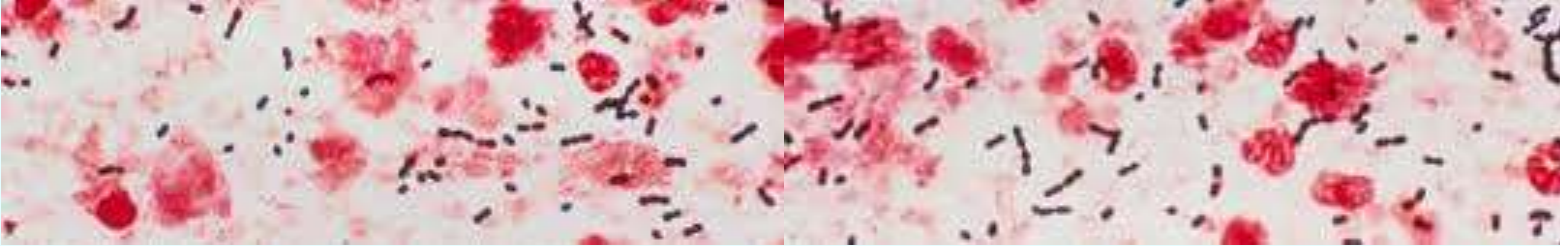
Gram-stain-based antimicrobial selection reduces cost and overuse compared with Japanese guidelines

Gram stain-guided antibiotic choice: a GRACEful method to safely restrict overuse of broad-spectrum antibiotic agents

- Gram boyaması, akılcı antimikrobiyal kullanımı için de kullanılabilir
- Tedavi öncesi balgam örneklerinin Gram boyamasının bilinmesi
 - Geniş spektrumlu ajan kullanımını % 80, maliyeti %50 azaltmış

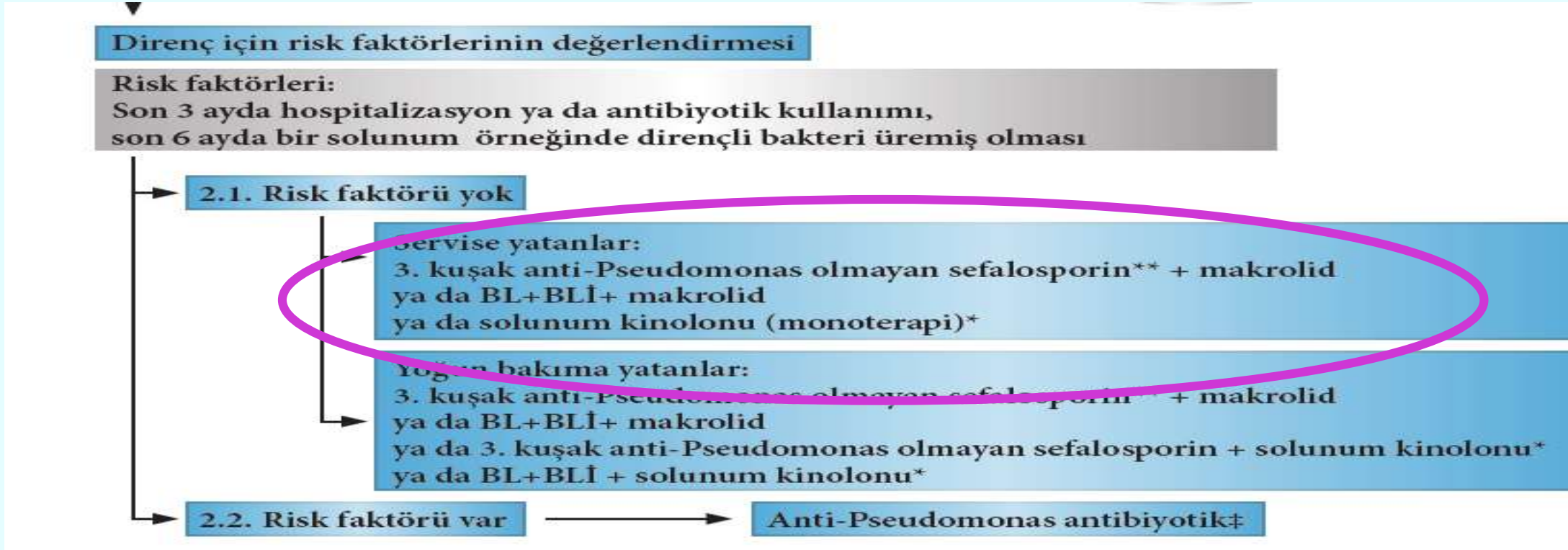
Olgu-1

- **Balgamın Gram boyaması**
 - **Gram pozitif diplokok ve zincir yapmış koklar, bol PNL**



Erişkinlerde Toplumda Gelişen Pnömoniler: Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu-2021

8. Uygun ampirik tedavi



* Solunum kinolonu: Gram (+) koklara etkili kinolonlar: levofloksasin, moksifloksasin

** Anti-Pseudomonas olmayan 3. kuşak sefalosporinler: Seftriakson, sefotaksim

Gemifloksasin 09.10.2023 tarihinde TİTCK tarafından piyasadan geri çekildi: İstenmeyen etki (döküntü) ve güvenlik kaygıları

Olgu-1

- Hastada en olası etkenler *S. pneumoniae* , *H. influenzae*??
- Seftriakson 1X2 gr İV ve klaritromisin 2X500 mg oral başlandı
- 4 lt/dk nazal oksijen tedavisiyle saturasyonu %96'ya yükseldi

Florokinolon monoterapisi tedavisi daha iyi olabilir miydi?

TKP'de Beta-laktam+Makrolid vs Kinolon Monoterapisi

- 6 gözlemsel çalışmanın meta-analizinde
 - Beta-laktam+ makrolidle klinik sonuçlar daha iyi, kısa dönem sürevide %26 -%68 azalma (makrolidlerin immunomodulator etkisi??)
- İstenmeyen etkiler (*C. difficile* inf.dahil) ve direnç indüklenmesi FQ'la daha yüksek
- Bakteriyemik pnömokoksik pnömonili 2016 hasta (ulusal kohort)
 - Makrolid tedavisi (en az 2 gün azitro veya roksitromisin) ölüm riskini %45 azaltmış (OR 0.554%, 95 CI 0.394-0.779)

Hastaya, pnömoni nedeniyle sistemik kortikosteroid tedavisi verilmeli mi?

Lee JS. JAMA. 2016;315(6):593-602.

TKP Hastalarında Kortikosteroid Kullanımı

- Ağır TKP ile YBÜ'ye yatırılmış 800 TKP hastasında RKÇ
- İV hidrokortizon (200 mg/gün, 4-7 gün, 8-14 günde azaltılarak kesilmiş) vs plasebo

Outcome	Hydrocortisone	Placebo	Treatment Effect (95% CI)	P Value
Primary outcomes				
Death by day 28 — no./total no. (%)	25/400 (6.2)	47/395 (11.9)	Difference, -5.6	0.006
95% CI — percentage points	3.9 to 8.6	8.7 to 15.1	-9.6 to -1.7	
Secondary outcomes				
Death by day 90 — no./total no.	36/388 (9.3)	57/389 (14.7)	Difference, -5.4	
95% CI — percentage points	6.4 to 12.2	11.1 to 18.2	-9.9 to -0.8	
Patients not receiving any mechanical ventilation at baseline — no./total no. (%)				
Cumulative incidence of endotracheal intubation by day 28	40/222 (18.0)	65/220 (29.5)	HR, 0.59 (0.40 to 0.86)	
Cumulative incidence of noninvasive ventilation by day 28	15/222 (6.8)	24/220 (10.9)	HR, 0.60	
Safety outcomes				
Cumulative incidence of hospital-acquired infection by day 28 — no./total no. (%)§	39/400 (9.8)	44/395 (11.1)	HR, 0.87 (0.57 to 1.34)	0.54
Ventilator-associated pneumonia	32/152 (21.0)	38/171 (22.2)		
Bloodstream infection	5/400 (1.2)	9/395 (2.3)		
Cumulative incidence of gastrointestinal bleeding by day 28	9/400 (2.2)	13/395 (3.3)	HR, 0.68 (0.29 to 1.59)	0.38
Median daily dose of insulin by day 7 in patients receiving insulin therapy (IQR) — IU/day¶	35.5 (15.0 to 57.5)	20.5 (9.4 to 48.5)	Median difference, 8.7 (4.0 to 13.8)	<0.001

Olgu-1

- **Balgam kültürü sonucu**

- Alfa hemoliz yapmış, optokine duyarlı Gram-pozitif koklar : *S.pneumoniae*
- Penisiline yüksek dozda duyarlı (MİK: 0.5 µg/ml)
- Seftriaksona duyarlı : (MİK: 0.25 µg/ml)

- İdrarda Legionella antijen testi negatif



Hastada etken belirlendikten sonra de-eskalasyon yapılmalı mı? Güvenli mi? Yapılıyor mu?

Olgu-1

- Hastada klaritromisin kesilerek seftriakson tedavisine devam edildi
- Antimikrobiyal tedavinin 2.gününde ateşi düştü
- Hastaneye yatırıldıktan 3 gün sonra oksijen ihtiyacı kalmadı, solunum dakika sayısı 17, oda havasında oksijen saturasyonu %95 idi

Bu aşamada oral tedaviye geçelim mi?

Yatırılmış Pnömonili Hastalarda Oral Ardışık Tedavi

- **Hastada şu koşullar sağlanmışsa tedavinin kalan kısmına oral devam edilebilir**
 - Hastanın kliniği düzelmişse
 - Hemodinamisi stabilse
 - Oral ilaç alabilecekse
 - GIS'den emilim sorunu yoksa

Yatırılmış Pnömonili Hastalarda Oral Ardışık Tedavi

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



Intravenous to Oral Antibiotic Switch Therapy Among Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia

Abhishek Deshpande,^{1,2,*} Michael Klompas,^{3,4} Ning Guo,^{1,5} Peter B. Imrey,^{5,6} Andrea M. Pallotta,⁷ Thomas Higgins,⁸ Sarah Haessler,⁹ Marya D. Zilberberg,¹⁰ Peter K. Lindenauer,¹¹ and Michael B. Rothberg¹

¹Center for Value-Based Care Research, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA; ²Department of Infectious Disease, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA; ³Department of Population Medicine, Harvard Medical School and Harvard Pilgrim Health Care Institute, Boston, Massachusetts, USA; ⁴Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, USA; ⁵Department of Quantitative Health Sciences, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA; ⁶Cleveland Clinic Lerner College of Medicine, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA; ⁷Department of Pharmacy, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA; ⁸Department of Medicine, Division of Pulmonary Critical Care Medicine, University of Massachusetts Medical School–Baystate, Springfield, Massachusetts, USA; ⁹Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Massachusetts Medical School–Baystate, Springfield, Massachusetts, USA; ¹⁰EviMed Research Group, LLC, Goshan, Massachusetts, USA; and ¹¹Institute for Healthcare Delivery and Population Science and Department of Medicine, University of Massachusetts Medical School–Baystate, Springfield, Massachusetts, USA

Background. Community-acquired pneumonia (CAP) is a leading cause of hospital admissions and antimicrobial use. Clinical practice guidelines recommend switching from intravenous (IV) to oral antibiotics once patients are clinically stable.

Methods. We conducted a retrospective cohort study of adults admitted with CAP and initially treated with IV antibiotics at 642 US hospitals from 2010 through 2015. Switching was defined as discontinuation of IV and initiation of oral antibiotics without interrupting therapy. Patients switched by hospital day 3 were considered early switchers. We compared length of stay (LOS), in-hospital 14-day mortality, late deterioration (intensive care unit [ICU] transfer), and hospital costs between early switchers and others, controlling for hospital characteristics, patient demographics, comorbidities, initial treatments, and predicted mortality.

Results. Of 378 041 CAP patients, 21 784 (6%) were switched early, most frequently to fluoroquinolones. Patients switched early had fewer days on IV antibiotics, shorter duration of inpatient antibiotic treatment, shorter LOS, and lower hospitalization costs, but no significant excesses in 14-day in-hospital mortality or late ICU admission. Patients at a higher mortality risk were less likely to be switched. However, even in hospitals with relatively high switch rates, <15% of very low-risk patients were switched early.

Conclusions. Although early switching was not associated with worse outcomes and was associated with shorter LOS and fewer days on antibiotics, it occurred infrequently. Even in hospitals with high switch rates, <15% of very low-risk patients were switched early. Our findings suggest that many more patients could be switched early without compromising outcomes.

Keywords. community-acquired pneumonia; switch therapy; antimicrobial stewardship; IV to oral.

- TKP nedeniyle hastaneye yatırılmış 378041 hasta
 - ilk 3 gün İV, sonrası orale geçilenlerde (21784) ölüm, YBÜ gidişi dahil tüm sonlanımlar benzer
 - Yapılabileceklerin <15'inde orale geçilmiş

Pnömonoksik Pnömonide Tedavi Seçenekleri

<i>Streptococcus pneumoniae</i>	İlk tercih antimikrobiyaller	Alternatif antimikrobiyaller
•Penisiline dirençli olmayan; MIK <2 mcg/ml	Penisilin G veya amoksisilin	Makrolid, sefalosporinler (oral [sefpodoksim, cefprozil, sefuroksim, sefdinir] veya parenteral [sefuroksim, seftriaksone, sefotaksim]), klindamisin, doksisisiklin, solunumsal kinolon

Antimicrobial group/agent	2017		2018		2019		2020		2021		Trend 2017–2021*
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Penicillin non-wild-type*	213	46.0	243	43.6	212	50.9	128	53.9	147	53.7	↑
Macrolide (azithromycin/clarithromycin/erythromycin) resistance	205	39.5	217	37.3	211	37.0	119	34.5	126	34.1	-
Combined penicillin non-wild-type and resistance to macrolides*	186	29.0	211	28.0	200	32.5	117	27.4	123	26.0	-

<https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289058537>

https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-community-acquired-pneumonia-in-adults-who-require-hospitalization?search=comunity%20acquired%20pneumonia&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=4#H18

https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-community-acquired-pneumonia-in-adults-who-require-hospitalization?search=comunity%20acquired%20pneumonia&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=4#H18

Olgu-1

- Hastada seftriakson kesilerek oral amoksisilin tablet 3X1gr/gün tedavisine geildi
- Hasta yatışının 4.gününde taburcu edildi

Tedavi kaç gün daha sürdürülmelidir?

TKP'de Kısa Süreli Antimikrobiyal Tedaviler

- **Serviste izlenen, 3 günlük tedaviden sonra stabilleşmiş 310 erişkin TKP hastasında çift-kör, RKÇ**
 - + 5 gün β -laktam tedavisi (oral AMC 3X1) vs
 - + Plasebo
- **Sonlanım: 15.günde kür (ateşsiz, semptomlarda rezolüsyon veya iyileşme, ek antibiyotik verilmemesi)**
 - %68 vs %77 (fark %9.42, % 95CI -0.38-20.04)
 - Ölüm oranı %1 vs %2
 - İstenmeyen etki (GIS) %19 vs %11
- **3 günlük tedaviyle stabilleşmiş TKP hastalarında tedavi kesilebilir**

Olgu-1

11. 7 günde
tedavinin
kesilmesi

- **Toplum kökenli pnömonilerde tedavi süresi ateş düştükten sonra 3-5 gün, en az 5 gündür**
 - Hastada 3 günlük seftriakson tedavisinden sonra 4 gün de oral amoksisilin tedavisi devam edildi, tedavi 7 güne tamamlanarak kesildi
 - Tedavi kesildiğinde hasta 5 gündür ateşsizdi, TA 120/80 mmHg, NDS 82/dk, SDS 19 idi ve nazal oksijen ihtiyacı ortadan kalkmıştı

Kontrol görüntüleme gerekir mi?

Pnömonili Hastalarda Kontrol Görüntüleme

12. Kontrol görüntüleme gereksiniminin değerlendirilmesi

- 5-7 günlük tedaviyle beklenildiği şekilde iyileşti
- Komplikasyon yok

E

- İlk görüntülemelerde kanser kuşkusu yaratan bulgu
 - Kitle veya nodül
 - Hiler veya mediastinel LAM
 - Postobstrüktif pnömoni

H

- Hastada AC kanser taraması gerekiyor mu?
 - 50-80 yaş arası ve
 - Sigara içmiş veya içiyor

E

- 4-8 hafta içinde toraks BT

E

- Kanser taraması programına al
 - İki 8 hafta sonra

Hastaya ilk tarama randevusu alındı.

H

- Kontrol görüntüleme genellikle gerekmez

Pnömoninin yinelemesi nasıl önlenir?

Olgu-1

- **Sigara bırakma için ilk görüşme yapılarak ilgili birime yönlendirildi**
- **Sonrasında hastaya konjuge pnömokok ve grip aşıları yapıldı**

Ateş ve Öksürükle Gelen Hastaya Yaklaşım-2



Olgu-2

- MB K, 33 yaş, erkek hasta
- Yakınmaları: Ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, lenf nodlarında büyüme, genel durum bozukluğu, halsizlik, iştahsızlık
- Hikayesi: İki hafta önce ateş-öksürükle başvurduğu dış merkezde Anti-HIV testi ve doğrulaması pozitif
- Dolutegravir+tenofovir disoproksil+emtrisitabin tedavisi başlanmış
- CD4 sayısı $< 100/\text{mm}^3$
- HIV PCR: 1.6 milyon kopya/ml

Olgu-2

- **Sistem sorgusu**
 - Baş ağrısı
 - Baş dönmesi
 - Son iki haftada 2 kg kilo kaybı
 - Öksürük
 - Pürülan balgam
- **Fizik inceleme**
 - Genel durumu orta, bilinç açık, oryante, koopere
 - Vücut sıcaklığı 38.3 °C, NDS 110, DSS: 22, TA: 110/60 mm/Hg
 - Her iki servikal bölge ve aksillada çok sayıda, ağrılı, mobil lenfadenomegali
 - Kalp taşikardik
 - Diğer bulgular doğal

Olgu-2

Glukoz	117 mg/dL
BUN, Kreatinin	10.75 mg/dl, 0.6 mg/dl
Total protein	7 g/dl
Albumin	3.3 g/dl
CRP	148 mg/l
Prokalsitonin	2.81ng/ml
AST, ALT, ALP, GGT, LDH	9 U/l, 5 U/l, 40 U/l, 29 IU/l, 184 U/l
Kan lökosit sayısı, formülü	8360/mm ³ (%83 nötrofil, %10 lenfosit)
CD4 T lenfosit sayısı	320/mm ³ (%13.5)
Hematokrit	%34
Kan trombosit sayısı	500.000/ mm ³
HIV-RNA	1590 kopya/ml
HBsAg, Anti HBS, Anti HCV, VDRL, Toksoplazma IgM	Negatif
Toksoplazma IgG ve Anti HAV IgG	Pozitif

HIV'le yaşayan bireylerde pnömoni etkenleri nelerdir?

HIV'le Yaşayan Bireylerde Akciğer Hastalığının Nedenleri

- enfeksiyon, enfeksiyon dışı nedenler ve IRIS
- Herhangi bir CD4 sayısı olan hastada karşılaşılabilecek durumlar

Infectious

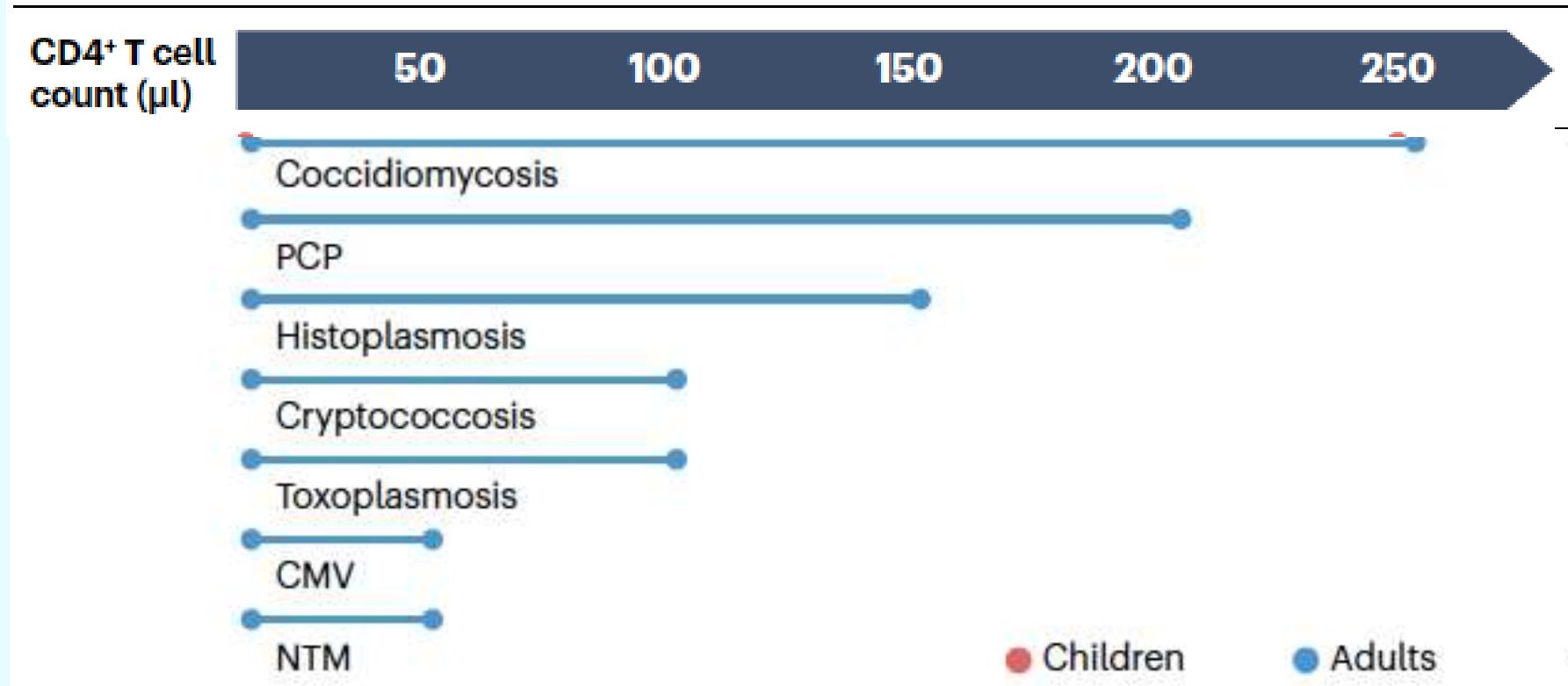
- Bacterial pneumonia
- TB
- COVID-19
- Influenza

Non-infectious

- COPD
- Asthma
- Bronchiectasis
- Follicular bronchiolitis
- Interstitial lung disease
- Sarcoidosis
- Lung cancer
- Kaposi sarcoma
- Non-Hodgkin lymphoma
- IRIS

HIV'le Yaşayan Bireylerde Akciğer Hastalığının Nedenleri

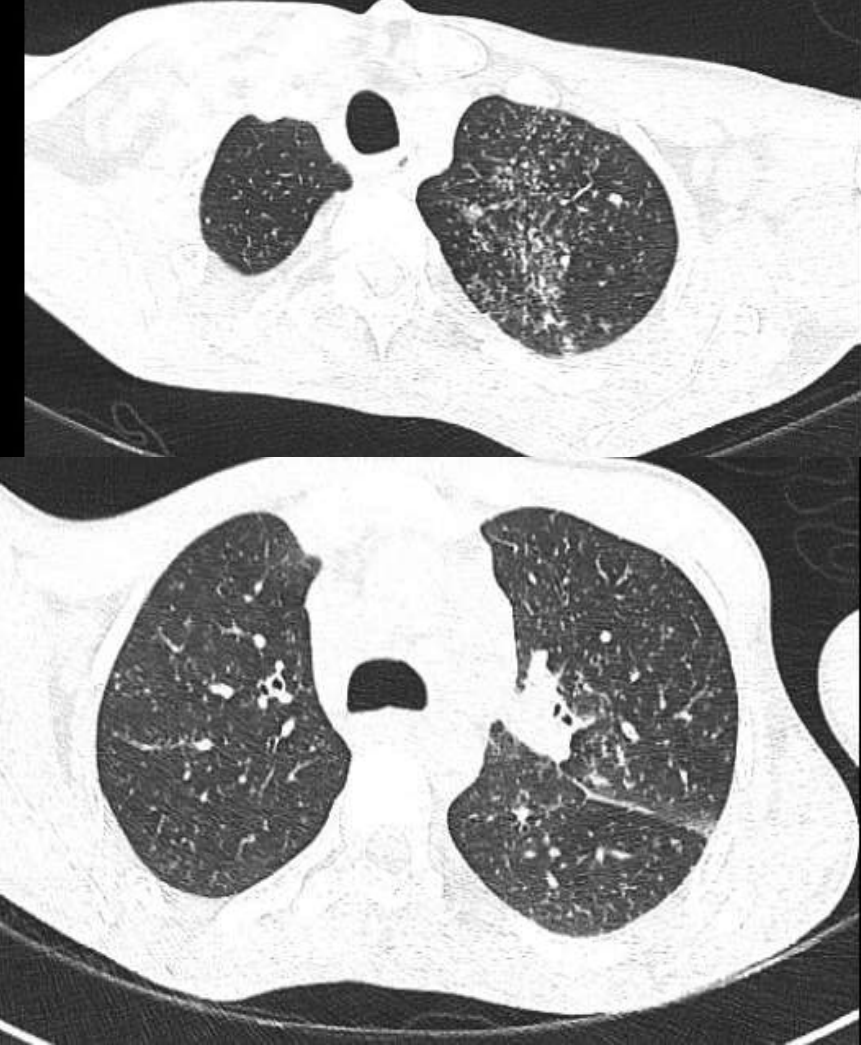
- CD4 sayısı azaldıkça karşılaşılabilecek infeksiyonlar



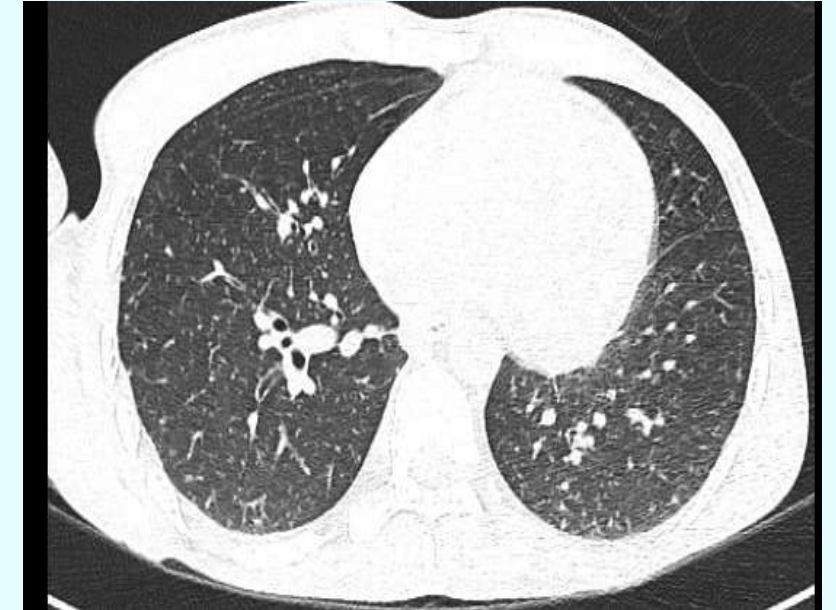
Olgu-2

- Miliyer Tbc ?
- MAC ?
- PJP ?
- Viral pnömoni (influenza virüs, Covid 19, parainfluenza virüs, RSV, CMV, ...)
- IRIS ?

Olgu-2 Toraks BT



- Her iki aksillada 16 mm LAP
- Mediastende büyüğü 18 mm çok sayıda LAP
- Her iki akciğer tüm segmentlerde diffüz yayılım gösteren milimetrik boyutlu sentrilobüler nodüller

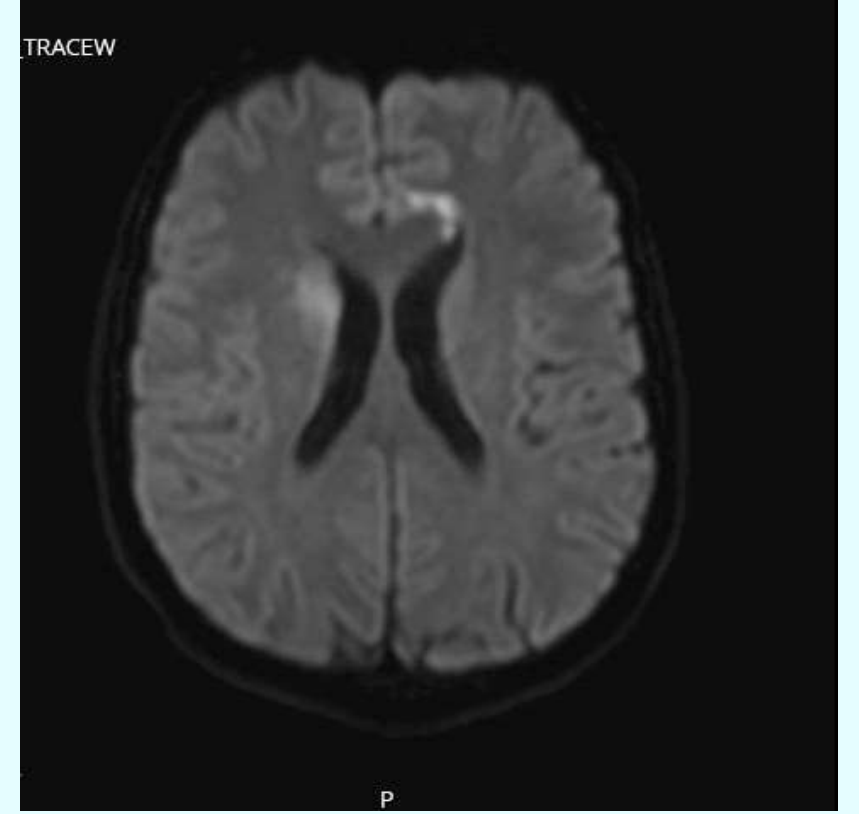
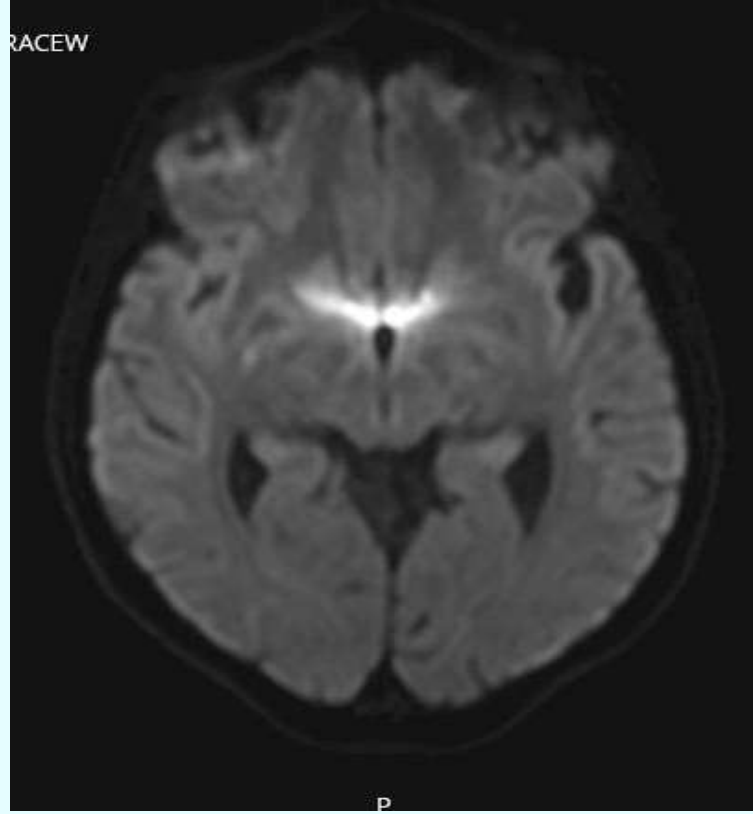


Olgu-2

- Tbc IGST: Pozitif
- Solunum yolu paneli PCR: Negatif
 - influenza A ve B, parainfluenza, RSV, adenovirüs, rinovirüs, mevsimsel koronavirüsler, insan metapnömovirüs, SARS-Cov2, Bocavirus, *M pneumonia*, *L pneumophila*, *B pertussis*
- Kan, balgam ve idrar kültürleri : Üreme olmadı
- Ardışık üç balgam örneğinde
 - ARB, Tbc PCR, tbc kültürü: Negatif
- BAL örneğinde
 - ARB, Tbc PCR, tbc kültürü, mantar kültürü, CMV DNA ve *Pneumocystis jirovecii* PCR: Negatif
- Kanda
 - CMV ve EBV PCR: Negatif

Olgu-2

- Dirençli baş ağrısı
- BT: Normal
- MR : Sağ kaudat nükleus ve putamen anterior ile sol korpus kallozum genu kesiminde diffüzyon kısıtlamaları (akut iskemi?)



Olgu-2

- Hücre sayımı: 10 lenfosit/mm³
- Biyokimya
 - Protein: 191 mg/dl
 - Glukoz: 29 mg/dl
 - Eş zamanlı kan glukozu: 109 mg/dl
- Gram boyama: Bakteri görülmedi
- Menenjit paneli PCR: Negatif
 - *E coli* K1, *L monocytogenes*, *H influenzae*, *N meningitidis*, *S agalactia*, *S pneumonia*, *S pyogenes*, *M pneumonia*, HSV 1-2, HHV 6, Enterovirüs, human parekovirüs, VZV, *Cryptococcus gattii*/*Cryptococcus neoformans*)
- Tbc PCR: Pozitif
- JC virüs PCR: Negatif
- Bakteri, Mantar ve Tbc kültürü: Üreme olmadı

Olgu-2

- Rifampisin
 - İsoniyazid
 - Pirazinamid
 - Etambutol
- tedavisi başlandı

Bu pnömoni önlenbilir miydi?

Olgu-3

- ZV, 48 Yaşında, Erkek
- Yakınması: 1 haftadır ateş ve kuru öksürük
- Hikayesi
 - 2 ay önce baş ağrısı, epileptik nöbet: Sağ parietal lobda kitle
 - 1.5 ay önce operasyon
 - Glioblastome multiforme tanısı
 - Kranyal RT
 - Oral temozolomid
 - Post-op 1. ayda: Ateş ve öksürük

Olgu-3

- **Hikayesi**

- **Acil Servis'te**

- Toplum kökenli pnömoni ön tanısıyla seftriakson ve klaritromisin
- Oral kandidiyaz: Flukonazol
- Sürekli kullandığı ilaçlar; deksametazon 4 mg/gün, levatirasetam, temozolomid



Bu hasta ayaktan izlenebilir mi?

Bağışıklığı Baskılanmış Konakta Pnömoni

- Bu hastalarda en sık görülen infeksiyonlar
- Hastaların hepsi yatırılmalı
- Rutin AC grafisi yetersiz
 - AC grafisi normal bile olsa BT çekilmeli
 - Eski BT'lerle karşılaştırmalı olarak değerlendirilmeli

Olgu-3

16/8/2013 Toraks BT



TORAKS BT RAPORU: Her iki akciğer parankiminde yaygın santral ağırlıklı kaviteleşme eğiliminde multipl nodüler lezyonlar izlenmektedir. Tariflenen lezyonların çevresinde yer yer buzlu cam dansiteleri dikkat çekmiştir. Görünüm ilk planda mantar infeksiyonunu düşündürmekte olup uygun tedavi sonrasında kontrol toraks BT ile değerlendirilmesi önerilir.

Olgu-3

- Hikayesi

- Takibinde ateşin devamı ve CRP de yükselme: PIP/TAZO başlandı
- Toraks BT'deki bulguları fungal infeksiyonla uyumlu bulununca servisimize interne edilmiş

- Fizik muayenesi

- Vücut sıcaklığı: 38.2 °C , akciğer oskültasyonunda bilateral bazallerde ince raller, yaygın oral kandida plakları

Parametre	Değer
Lökosit sayısı	7.7x10 ³ / mm ³
Nötrofil sayısı	6.7x10 ³ / mm ³
Lenfosit sayısı	0.7x10 ³ / mm ³
Kreatinin	0.7 mg/dl
CRP	349 mg/l
HbA1c %	7.7

Hangi testleri yapalım?

Bağışıklığı Baskılanmış Konakta Ampirik Pnömoni Tedavisinde Önemli Konular

- Aynı anda birden fazla pulmoner süreç sık
 - Birden fazla etkenle infeksiyon
 - İnfeksiyon dışı durumlar
- Başarılı bir tedavi için
 - Mümkünse immünosupresyon azaltılmalı
 - Fırsatçı infeksiyonların erken tanısı ve özgül tedavisi şart
- Özgül bir mikrobiyolojik tanı için, invazif tanısal teknikler gerekebilir ve çok yararlı

Bağıışıklığı Baskılanmış Konakta Pnömoni Tanısında İnvazif Tanı Yöntemlerinin Yeri

- İmmünosuprese 42 hastada görüntüleme eşliğinde ince-iğne aspirasyon sitoloji (İİAS) yöntemi
 - En sık saptanan patojenler
 1. Mukormikoz (13)
 2. Nokardiyoz (8)
 3. Tbc (6)
 4. Kriptokok (2)
 5. Aspergilloz (2)
- Pulmoner infeksiyonların tanısı açısından hızlı ve güvenilir bir metod

Bağışıklığı Baskılanmış Konakta Pnömoni Yönetimi

- Laboratuvara hasta ve olası infeksiyonlar hakkında bilgi verilmeli
 - Uzamış inkübasyon ve rutin dışı boyamalar, testler gerekli
- Elde edilen alt solunum yolu örneklerinden düşünölebilecek testler
 - Normal kültür
 - Nokardiya kültürü
 - Mantar kültürü
 - Mikobakteri kültürü
 - PCP DFA veya PCR
 - CMV PCR
 - Galaktomannan
 - SARS-CoV-2, mevsiminde influenza ve diğer solunum yolu virusları için PCR

Bağıışıklığı Baskılanmış Konakta Pnömoni Etkenleri

Nötropeni
 $\leq 500/\mu\text{lt}$

S. pneumoniae
S. aureus
Aspergillus spp.
Mucorales spp
Enterobacteriaceae
Pseudomonas aeruginosa

Humoral immün yetmezlik
 $\gamma\text{-glb} \leq 500\text{mg/dl}$
Antikor üretiminde disfonksiyon

Streptococcus pneumoniae
Haemophilus influenzae
Enterobacteriaceae
Pseudomonas aeruginosa

Hücresel immün yetmezlik
HIV ise $\text{CD4} \leq 500/\mu\text{lt}$
Steroid, biyolojikler vs

Pneumocystis jirovecii
Nocardia
Mycobacterium spp.
Cryptococcus
Legionella
CMV
Enterobacteriaceae
Pseudomonas aeruginosa

COVID-19, grip mevsiminde influenza ve diğer solunum yolu virusları

Olgu-3

Klinik seyir

- BAL yapıldı
 - Gram boyama: PNL ve Gram pozitif dallanan çomaklar görüldü
 - Modifiye EZN boyama: Aside dirençli dallanan çomaklar
 - Kültürü: *Nocardia cyriacigeorgica*
 - SXT, Meropenem duyarlı
 - Atipik hücre görülmedi
 - ARB negatif
 - Galaktomannan negatif
- Tedavi : Kotrimoksazol 4 x 3 ampul+ Meropenem 3X1 gr
- Daha sonra alınan balgam kültürünün uzatılmış inkübasyonunda da *Nocardia spp.* üredi

Olgu-3

Tedavinin 20. gününde takipnesi artan hastaya Toraks BT' çekildi



TORAKS BT RAPORU : Akciğer parankim değerlendirmesinde bilateral santral ağırlıklı yaygın kalın cidarlı kaviter lezyonlar dikkat çekmiştir. 16/8/13 tarihli görüntülemeyle karşılaştırıldığında nodüler olan görülen lezyonların tamamına yakınının kaviteleştiği dikkati çekmiştir.

Ne yapmalı?

Olgu-3

Klinik seyir

- Son BT'yle birlikte nokardiyoz progresyonu düşünöldü, antibiyoterapiye amikasin de eklendi
- Onkoloji temozolomid tedavisinin kesilmesini ve RT'nin infeksiyonu kontrol altına alınana dek bekletilmesini önerdi
- Deksametazon dozu 8 mg/gün olarak düzenlendi

Olgu-1

Klinik seyir

- Kontrol toraks BT: Parankim bulgularında %50'den fazla regresyon
- Onkoloji: RT'ye temozolomid tedavisi yeniden eklendi
- Parenteral meropenem + kotrimoksazol + amikasin tedavisi 6 haftaya tamamlandı
- Oral kotrimoksazol ve doksisisiklin tedavisi ile toplam 6 ay-1 yıllık tedavi planlandı, haftalık infeksiyon polikliniği kontrollerine gelmek üzere taburcu edildi

Bu pnömoni önlenebilir miydi?

Bu Pnömoni Önlenebilir miydi?

- >1 ay , ≥ 20 mg/gün prednizolon veya eşdeğeri steroid kullananlarda, bağışıklığı baskılayan başka bir durum veya ilaç daha varsa kotrimoksazolle PCP profilaksisi yapılmalıdır
- Temozolomid ve RT alan hastalarda kotrimoksazolle PCP profilaksisi yapılmalıdır
- Hasta 2 aydır 8 mg deksametazon, RT ve temozolomid alıyordu
- SXT profilaksisi nokardiyozu da engelleyebilirdi
- Bağışıklığı baskılanmış kişilere mevsimsel grip , COVID-19 ve pnömokok aşıları da yapılmalı

Ateş-Öksürükle Gelen Hastaya Yaklaşım Aklımızda Kalsın

- Ateş-öksürükle gelmiş, ağır COVID-19 veya grip riski olanlarda, akciğer tutulumu olsun/olmasın SARS-CoV-2 ve mevsiminde İnfluenza PCR bakılarak, pozitifse molmupiravir veya osetamivir başlanmalı
- TKP'de sat<%92 ise hasta yatırılmalı
- TKP'de hastalığın ağırlığını değerlendirmede PSI daha iyi, CURB-65 alternatif
- Pnömonili hastalarda balgam alınması için çaba gösterilmesi ve balgamının hızla Gram boyaması çok kıymetli
- Yatırılan TKP hastalarında viral etkenlerin önemi artıyor, araştırılmalı
- Ampirik tedavide beta-laktam-makrolid ilk tercih, YBÜ gerekenlerde hidrokortizon eklenmeli
- Etken tanımlandığında de-eskalasyon yapılmalı
- Stabilleşen hastada orale geçilebilir
- TKP tedavi süresi 7 gün genellikle yeterli
- Kontrol görüntüleme sıklıkla gereksiz
- HIV'le yaşayan bireylerde TB her CD4 seviyesinde etken olabilir
- Bağışıklığı baskılanmış konaklarda BT ve invazif yöntemlerle örnekleme genellikle gerekir ve yararlı
- Pnömoniden korunmada sigara bırakılması , aşılamalar ve bağışıklığı baskılanmışlarda uygun profilaksiler önemli