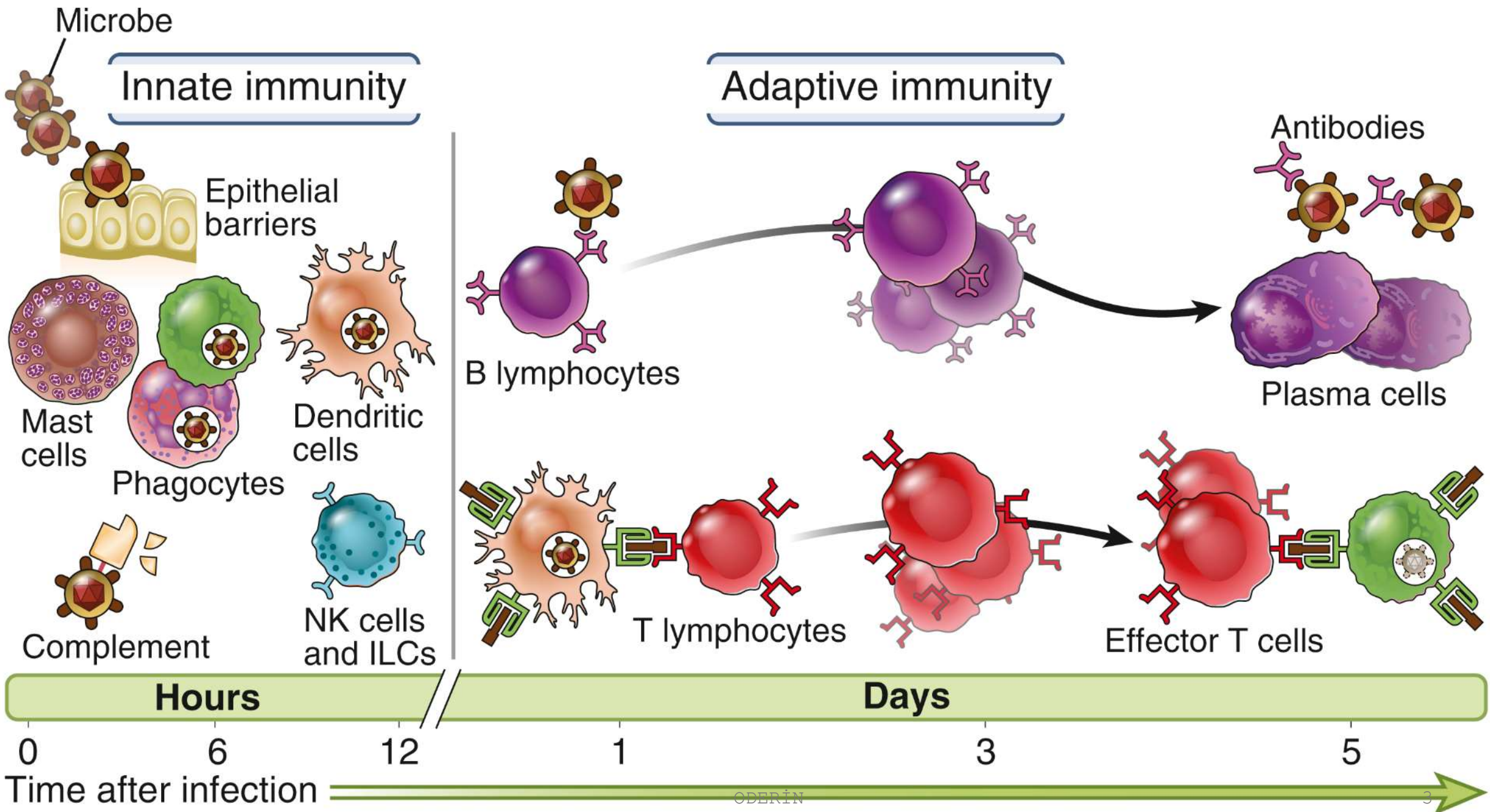




Bağıışıklığı Baskılanmış Hastalarda Gram-negatif Bakteriyemi Tedavi Süresi

Öğrenim hedefleri

- Toplumda gelişen pnömonide kombinasyon tedavi endikasyonunu, hangi hastada ampirik antibiyotik verilmemesi gerektiğini ve tedavi süreleri hakkında bilgi sahibi olacaklardır.
- Üriner sistem infeksiyonlarında tedavi seçenekleri hakkında, karbapenem koruyucu rejimler nelerdir ve tedavi süreleri hakkında bilgi sahibi olabileceklerdir.
- Kemik eklem infeksiyonlarındaki tedavi seçeneklerini ve tedavi süreleri, kısa ve uzun süreli antibiyotik tedavilerinin etkinlik ve direnç gelişimi açısından karşılaştırmasını yapabileceklerdir.
- Bağırsıklığı Baskılanmış Hastalarda Gram-negatif



Kimler BBH*

- Sitotoksik tedavi alan hematolojik ve solid organ tümörü
- HSCT veya SOT
- Steroid veya biyolojik ajan kullanımı
- HIV/AIDS
- DM, KBH, Yanık, Ağır cerrahi sonrası gibi komorbiditeler
- Primer immün yetersizlik sendromları

*BBH: Bağışıklığı baskılanmış hasta

Primer bağışıklık kusurları

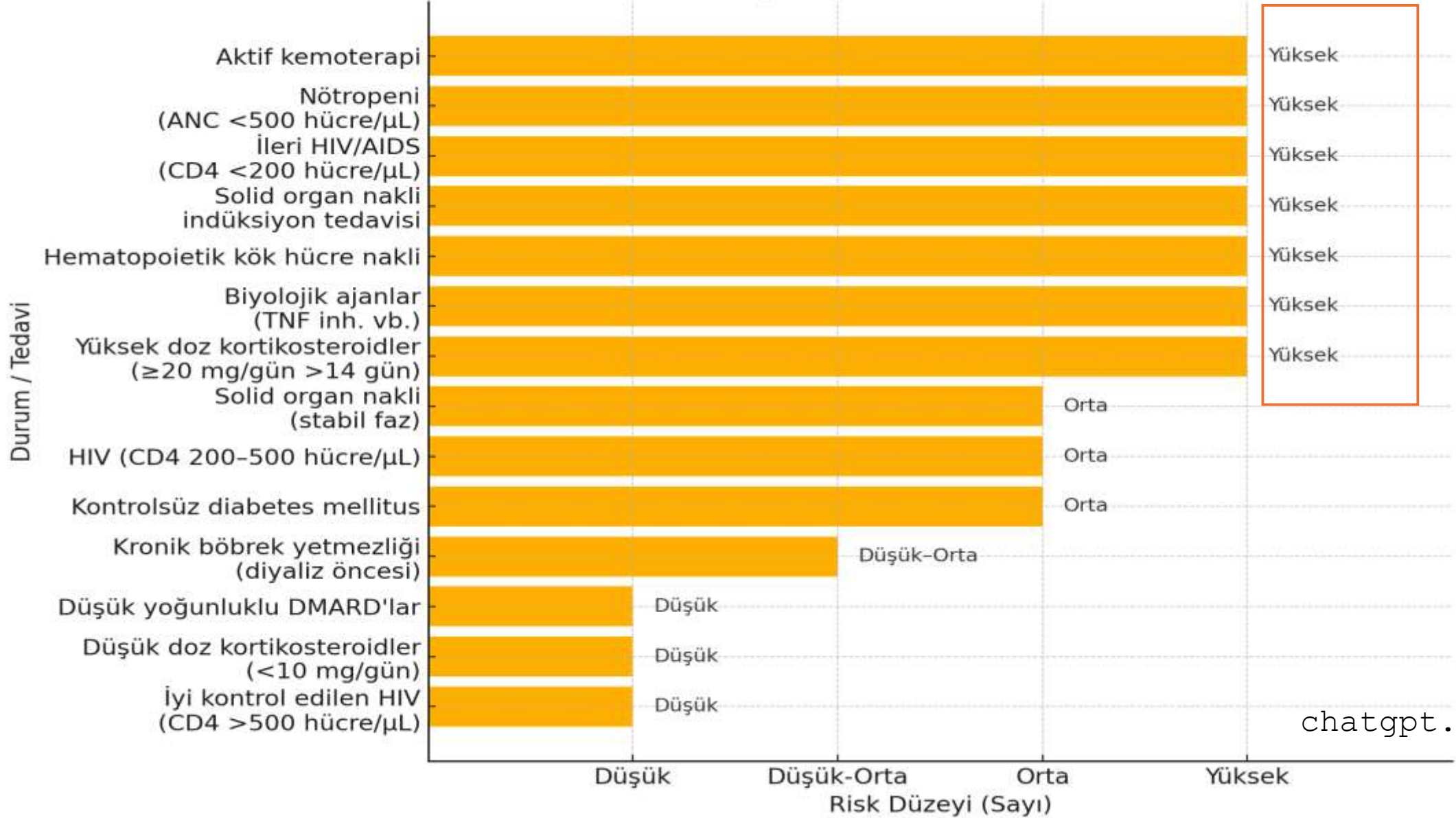
- Primer bağışıklık kusurları yaklaşık 10.000 kişide 1 kişiyi etkiler, ancak selektif immünoglobulin A (IgA) eksikliği dahil edildiğinde prevalans 400 ila 5000 kişide 1'e yükselir.

T- ve B-hücresi kombine
eksiklikleri
Sendromik özellikli kombine
tanımlı defektler
Antikor eksiklikleri
Kompleman bozuklukları
Fagosit defektleri
İmmün disregülasyon sendromları
İntrinsik ve doğumsal bağışıklık
defektleri
Otoinflamatuvar defektler
Kemik iliği yetmezliği defektleri

Bağışıklık sistemi bozukluğu
olanlarda enfeksiyonların daha
uzun süre devam etmesi, **ek**
antibiyotik kürleri
gerekirtmesi ve tekrarlama
eğiliminde olması muhtemeldir.

GOLDMAN-CECIL MEDICINE
27TH EDITION

Sekonder İmmünsüpresyon Risk Derecelendirmesi



chatgpt.com

Sorunun Kapsamı

- KDİ nedeni ile global ölüm 2.900.000 kişi (tüm popülasyon)
- İmmünosupresyon tipi ve derecesine göre değişen oranlarda artmış risk (**5,4/1000** hasta-günü)¹ , (**% 3 KDİ, %65 GNB**)²
 - Endojen (primer KDİ, spontan translokasyon)
 - Ekzojen (Sekonder KDİ)
- ÇİD patojenle gelişen KDİ riski artmış³
- HAI'ler için, yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) kalış süresi Gram-negatif bakteriyemi için diğer YBÜ kalış sürelerine göre yaklaşık 44 gün daha uzundur⁴

¹

10.1371/journal.pone.00

58121

²

³ 10.1182/asheducation-2013.1.428

⁴ <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2005.07.003>

ODERİN

GNB tedavi süresi



JOURNAL ARTICLE

Optimizing the Management of Uncomplicated Gram-Negative Bloodstream Infections: Consensus Guidance Using a Modified Delphi Process

Emily L. Heil Antibiotic Stewardship Implementation Collaborative,
Jacqueline T. Bork Antibiotic Stewardship Implementation Collaborative,
Lillian M. Abbo Antibiotic Stewardship Implementation Collaborative,
Tamara F. Barlam Antibiotic Stewardship Implementation Collaborative

- Çoğu vakada antibiyotik tedavisinin süresi 7 ila 14 gündür
- **Komplikasyon olmayan** *Enterobacteriaceae* bakteriyemisi olan ve antibiyotik tedavisine uygun yanıt veren hastalar için 14 günlük yerine **7 günlük** bir süre önerilir*

Altta yatan

- Endovasküler, kemik-eklem veya MSS enfeksiyonu yok,
- Kontrolsüz enfeksiyon kaynağı yok,
- **Bağıışıklık sistemini baskılayan önemli bir durum yok**
- 48 ila 72 saat içinde klinik iyileşme var

*

<https://doi.org/10.1093/ofid/ofab434>

Süre Neden Önemlidir?

- Erken ve uygun antibiyotik tedavisi sağkalımı iyileştirir

- Kısa süreli antibiyotik tedavisi

Klinik başarısızlık
Relaps
Direnç seçilimi

- Uzamış süreli antibiyotik tedavisi

Önlenebilir advers olaylar
C. difficile enfeksiyonu
Hedef olmayan bakterilerde direnç
Artmış maliyet
Bağırsak disbiyozisi

EDITORIAL

Duration of Antibiotic Therapy: Shorter Is Better

Society continues to face a crisis of antibiotic resistance, caused largely by the unabated overuse of antibiotics. The emergence of antibiotic resistance is the result of natural selection: Prescribing more antibiotics causes more selective pressure, which drives greater resistance. Thus, to decrease resistance, we need to prescribe fewer antibiotics.

Annals of Internal Medicine

2013

adults with community-acquired pneumonia from 2017 to 2018. Strengths of the analysis include the size of the database and that the investigators required clinical and radiographic evidence of pneumonia in addition to the discharge diagnostic code, which increased the accuracy of case identification. Patients in the intensive care unit and those who had immunocompromise, un-

Supplemental Methods:

To examine studies comparing antibiotic durations for SOTRs, the following searches of PubMed and Embase were employed on March 25, 2022. PubMed: ("Duration of Therapy"[MeSH Terms] OR "short course"[Title/Abstract] OR duration[tiab] OR "length of treatment"[tiab] OR "treatment length"[tiab]) AND ("Anti-Bacterial Agents"[MeSH Terms] OR "antibiotic"[Title/Abstract]) AND ("organ transplantation"[MeSH Terms] OR "Immunocompromised Host"[MeSH Terms]). Embase: antibiotic agent'/exp/mj AND ('immune deficiency'/exp/mj OR 'organ transplantation'/exp/mj) AND ('short course therapy'/exp OR 'treatment duration'/exp)

To examine the literature on short course antibiotics in high risk NF, the following guidelines for antibiotics in NF were reviewed: IDSA (2011) ECIL-4 (2013) and ESMO (2016). A key word literature search of MEDLINE peer-reviewed publications was undertaken using "neoplasm/ cancer", "stem cell transplant", "antibiotic" and "short". The search was dated until 18/02/2022. Meta-analyses, systematic reviews and randomized controlled trials were prioritized. All comparative trials, post ECIL-4, examining de-escalation of empirical antibiotic treatment (EAT) to prophylaxis or stop, pre and post neutrophil recovery in NF were included. Full articles were assessed for suitability, prior to data extraction.



Supplemental Table 1. Studies evaluating long vs short course therapy in primarily immunocompetent patients

Author, Year	Clinical syndrome and population	Comparison arms	Included immunocompromised patients?
Chastre et al, 2003 [1]	VAP	8 vs 15 days	Excluded
Capellier et al, 2012 [2]	VAP	8 vs 15 days	Excluded
Montravers et al, 2018 [3]	IAI with source control among ICU patients	8 vs 15 days	Did not report whether immunocompromised patients were included
Von Dach et al, 2020 [4]	Uncomplicated GNB	7 vs 14 days vs CRP-guided	Did not report whether immunocompromised patients were included
Hepburn et al, 2004 [5]	Uncomplicated cellulitis	5 vs 10 days	Did not report whether immunocompromised patients were included
Yahav et al, 2019 [6]	Uncomplicated GNB	7 vs 14 days	Yes; see text
Molina et al, 2022 [7]	Enterobacterales BSI	7 vs 14 days	Yes; outcomes not reported specifically in this subset
Sawyer et al, 2015 [8]	IAI with source control	4 days vs clinically guided cessation*	Yes; outcomes not reported specifically in this subset
Cranendonk et al, 2020 [9]	Severe cellulitis	6 vs 12 days	Yes; outcomes not reported specifically in this subset



Narrative review

Shorter antibiotic courses in the immunocompromised: the impossible dream?

Hannah Imlay^{1†} , Nicholas C. Laundry^{2†}, Graeme N. Forrest³, Monica A. Slavin^{2,4}

Show more 

 Add to Mendeley  Share  Cite

<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.08.007>

Get rights and content 

Under an Elsevier [user license](#) 

 Open archive

<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.08.007>

İmmünokompetan hastalarda etkinliği gösteren çalışmalara benzer şekilde, bağışıklık sistemi baskılanmış konakçılarda **daha kısa** antibiyotik kürleri düşünülmelidir.

Organ alıcıları ve FEN sendromlu hastalar, daha kısa süreli tedaviyi değerlendiren randomize kontrollü klinik çalışmalarda öncelikli olarak incelenmelidir.

Bağıışıklık Sistemi Baskılanmış Konak Faktörleri

- Nötropeni (ANC <500)
- Hücresel bağışıklık bozuklukları (özellikle hücre içi patojenler)
- Humoral bağışıklık bozuklukları (hipogamaglobulinemi, opsonizasyonu ve kompleman aktivasyonu)
- Mekanik bariyer bozuklukları
- Fagositik hücre bozuklukları
- Hastane infeksiyonu ve ÇİD riskinde artış
- Ek hastalıklar

SOTA ve Gram-Negatif Bakteriemi

- Böbrek nakli sonrası bakteriyemilerin %75'inden, diğer majör organ nakillerinde >%50'sinden GN bakteriler sorumlu.
- SOTA hastalarında tedavi süresi immünokompetan hastalara göre daha uzun (16 vs 14 gün, <https://doi.org/10.1111/tid.13969>, $P < 0.0001$)

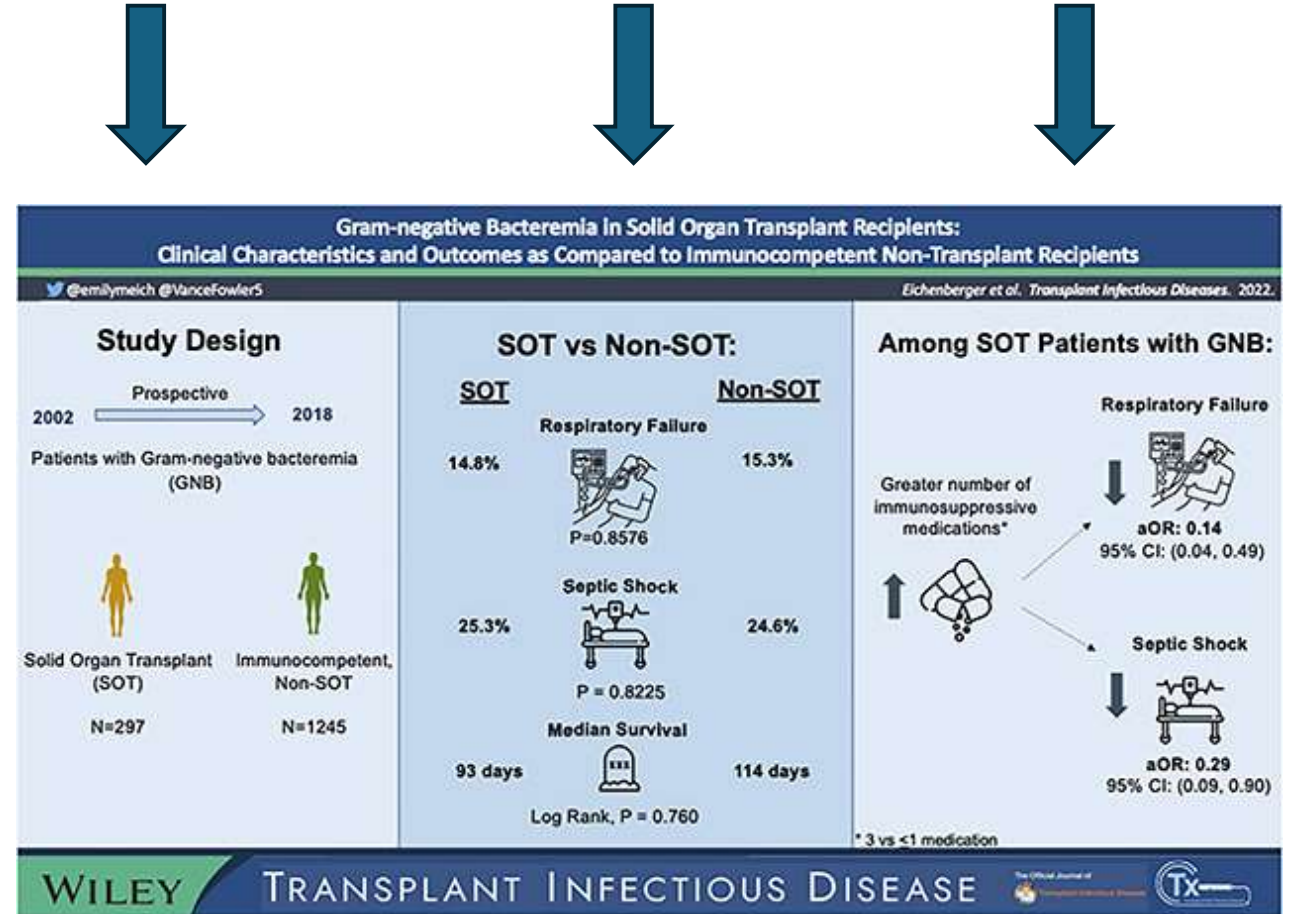
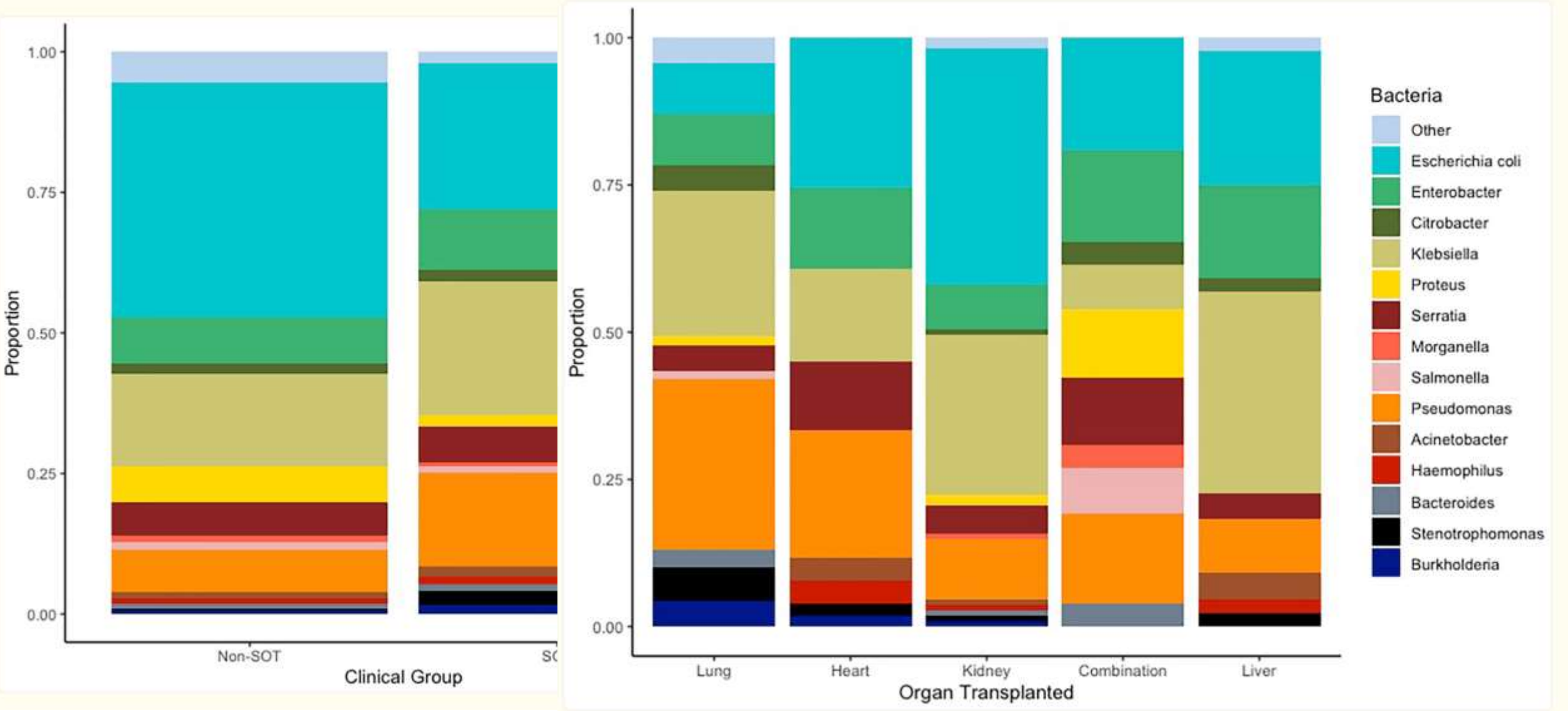


Figure 1A-B: Microbial epidemiology of Gram-negative bacteremia: A) By transplant status and B) By organ transplanted.



XDR-GNB ve Türkiye Verisi

- Türkiye'de XDR GN bakteriyemiler erken posttransplant dönemde daha sık
- Santral venöz kateter kaynaklı enfeksiyonlarda tedavi süresi uzuyor.

<https://doi.org/10.3906/sag-2101-161>

Oral Tedaviye Geçiş ve Etkileri

- Komplike olmayan SOTA vakalarında idame oral tedavi, IV tedavi ile benzer sonuçlar verdi.
- Daha az advers olay, benzer toplam antibiyotik süresi (15 vs 16 gün) .

<https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciae007>

Tedavi Süresinde Bireyselleştirme Gerekliliği

- Enfeksiyon zamanlaması ve immünosupresyon düzeyine göre bireyselleştirme şart
- Klinik belirti sıklığı ve kateter ilişkili enfeksiyonlar süreyi etkiliyor

<https://www.uptodate.com/contents/infection-in-the-solid-organ-transplant-recipient>

Kılavuz Önerileri

- Klinik yanıt alınan ve kaynak kontrolü sağlanan olgularda kısa süreli tedavi uygulanabilir
- Amerikan Transplantasyon Derneği rehberi (2019) bu yaklaşımı destekliyor

Antimicrobial stewardship in solid organ transplant recipients: Current challenges and proposed metrics

Zoe Raglow ¹, Sonali D Advani ^{2,3}, Samuel L Aitken ^{4,5}, Payal K Patel ⁶

Affiliations + expand

PMID: 36254525 DOI: 10.1111/tid.13883

SOT Antimikrobiyal Yö

- Kavramsal olarak yapılması gerekir
- Hasta popülasyonunun özellikleri

Nötropenik Hastalar ve Kısa Süreli Tedavi

- ≤ 10 gün tedavi, orta/uzun süre ile benzer 90 günlük mortalite ve nüks oranı göstermiş
- Özellikle ***Enterobacterales*** enfeksiyonlarında kısa yatış süresi sağlamış

<https://link.springer.com/article/10.1007/s10096-024-04885-w>

Seven-day antibiotic therapy for Enterobacterales bacteremia in high-risk neutropenic patients: toward a new paradigm.

FEN ve *Pseudomonas* bakteriyemisi

- $\leq 10-11$ gün tedavi *Pseudomonas* bakteriyemilerinde yeterli olabilir.
- Nötropenik ve hematolojik maligniteli hastalarda kısa süre güvenli olabilir.

BBH grubunda Antimikrobiyal Yönetişim

- İvedilikle ele alınması gereken bir konu
- Veriler tek merkezli ve uygulamada kısıtlılıklar var
- AMY uygulamalarının etkinliği ve mortalite de dahil sonlanım noktalarını içeren çok merkezli çalışmalara ihtiyaç var

Biyobelirteçlerin Rolü

- **İmmünokompetan hasta:** Prokalsitonin düzeyleri, sepsisli hastalarda antibiyotiklerin kesilmesini veya dozunun azaltılmasını desteklemek için kullanılabilir (2A).
- Serum PCT, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda enfeksiyon tanısı için tek başına kullanılmamalıdır (2A).
- Serum PCT, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda antibiyotik tedavisini yönlendirmek için kullanılmamalıdır (2B).
<https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-24326>
Guidelines for the Use of Procalcitonin for Rational Use of Antibiotics

SORU 10 ve ÖNERİ

» **Nötropenik ateşi** olan hastalarda antibiyotiklerin erken kesilmesi için prokalsitonin kullanılabilir mi?

Ateş odağı belirlenememiş nötropenik hastalarda antibiyotik süresini belirleme kararı vermede prokalsitonin rehber önerilerine uyulma.

Öneriler için kanıtlar: 2 I

Duration of antibacterial treatment

Empirical antibiotics can be discontinued after 72 h or more of intravenous administration in patients who have been hemodynamically stable since presentation and have been afebrile for 48 h or more, irrespective of their neutrophil count or expected duration of neutropenia **BII**. The patient should be kept hospitalized under close observation for at least a further 24-48 h if the patient is still neutropenic when antibiotic therapy is stopped. If fever recurs, antibiotics should be re-started urgently, after obtaining blood cultures and clinical evaluation. Centers that give prophylactic antibacterial agents should consider renewing this regimen upon discontinuation of the empirical therapy if the patient is still neutropenic **CIII**.

Duration of antibacterial-targeted treatment in MDI with or without bacteremia is described in the companion manuscript in this issue of the Journal.¹⁰

ECIL4 guidelines: empirical antibacterial therapy

Table 4. De-escalation approach: ECIL-4 guidelines for indications of initial specific regimens.

Situations for which carbapenems are indicated as the first-line regimen

1. Seriously-ill patients e.g. presentation with septic shock **BII**
or
2. Known colonization or previous infection with **BII**:
a. ESBL-producing Enterobacteriaceae
b. Gram-negatives resistant to narrower-spectrum β -lactams
or
3. Centers with a high prevalence of infections due to ESBL-producers at the onset of febrile neutropenia **BIII**
Should also prompt infection control review

Situations in which combination with an aminoglycoside is indicated as the first-line regimen **BIII** for all

Kanıtların Sınırlılıkları

- Çoğu veri immünokompetan hastalardan.
- BBH hastaları içeren çalışmalar küçük örneklemlili, metodolojik sınırlılı.
- SHORTEN-2, OPTIMISE, BALANCE çalışmaları GNB 7 ve 14 gün
- Ancak BBH dışlanmış – kaliteli kanıt eksikliği sürüyor
- Kritik hastaları, BBH grupları ve MDR-GNB enfeksiyonları kapsayan yüksek kaliteli prospektif çalışmalara ihtiyaç var.

EUROBACT-2 Çalışması

- 2600 yoğun bakım hastası, HA-BSİ tanısı ile
- 550 hasta kısa/uzun tedavi karşılaştırması için uygun
- Dışlananlar: kontrolsüz odak, sepsis progresyonu, erken ölüm
- Tedavi süresi: Kısa (7-10 gün) vs. Uzun (14-21 gün)

e-Table 2: Details on immune status

e-Table 2: details on immune status	Overall, N = 550 ¹	Long treatment 14-21 days, N = 337 ¹	Short treatment 7-10 days, N = 213 ¹	p-value ²
Immunosuppression	132 (24%)	80 (24%)	52 (24%)	0.9
Steroids > 20 mg/day for at least 4 weeks or recent high dose steroids	26 (4.7%)	13 (3.9%)	13 (6.1%)	0.2
Chemotherapy / radiotherapy within 6 months	50 (9.1%)	37 (11%)	13 (6.1%)	0.053
Organ transplant	12 (2.2%)	5 (1.5%)	7 (3.3%)	0.2
AIDS (not only HIV pos.)	5 (0.9%)	3 (0.9%)	2 (0.9%)	>0.9
Other immunosuppression	18 (3.3%)	11 (3.3%)	7 (3.3%)	>0.9
Targeted Cancer Therapy (ongoing)	8 (1.5%)	6 (1.8%)	2 (0.9%)	0.5
Solid tumours				
Solid tumours (active only) (no metastasis)	52 (9.5%)	32 (9.5%)	20 (9.4%)	>0.9
Solid tumours (Proven metastasis)	29 (5.3%)	19 (5.6%)	10 (4.7%)	0.6
Solid tumours - head and Neck	13 (2.4%)	8 (2.4%)	5 (2.3%)	>0.9
Solid tumours - lung	10 (1.8%)	8 (2.4%)	2 (0.9%)	0.3
Solid tumours - gastro-intestinal	35 (6.4%)	22 (6.5%)	13 (6.1%)	0.8
Solid tumours - gynaecological	3 (0.5%)	0 (0%)	3 (1.4%)	0.058
Solid tumours - breast	4 (0.7%)	1 (0.3%)	3 (1.4%)	0.3
Solid tumours - prostate	4 (0.7%)	3 (0.9%)	1 (0.5%)	>0.9
Solid Tumour, other	13 (2.4%)	9 (2.7%)	4 (1.9%)	0.6
Haematological malignancy (Leukaemia or lymphoma)	27 (4.9%)	20 (5.9%)	7 (3.3%)	0.2
Acute lymphocytic leukaemia	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0 (0%)	>0.9
Acute myeloid leukaemia	4 (0.7%)	4 (1.2%)	0 (0%)	0.2
Chronic Lymphocytic Leukaemia	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Chronic Myelogenous Leukaemia	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Non-Hodgkin lymphoma	9 (1.6%)	7 (2.1%)	2 (0.9%)	0.5
Hodgkin lymphoma	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0 (0%)	>0.9
Other Haematological malignancy	12 (2.2%)	7 (2.1%)	5 (2.3%)	>0.9

¹ Median (IQR); n (%)² Wilcoxon rank sum test; Pearson's Chi-squared test; Fisher's exact test
AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome ; HIV: human immunodeficiency virus

Table 2 Outcomes

	Overall, N = 550 ¹
Primary outcome	
Treatment failure	191 (35%)
Secondary outcomes	
Day 28 death	108 (20%)
Persisting infection	28 (5.1%)
Persisting HA-BSI	26 (4.7%)
HA-endocarditis	2 (0.4%)
Subsequent infection*	115 (21%)
Subsequent BSI after d10	67 (58%)
BSI with a new ESKAPE pathogen**	60 (52%)
Candidemia	11 (9.6%)
Other outcomes	
Day-28 status	
Alive in ICU	
Alive in hospital	
Death in ICU	
Death in hospital	
Discharged from the hospital	
Time from HA-BSI diagnosis (days)	
To ICU discharge	
To hospital discharge	
To death	19.0 (15.0, 22.0)

HA-BSI hospital-acquired bloodstream infection, HA-endocarditis hospital-acquire

¹ Median (IQR); n (%) ² Wilcoxon rank sum test; Pearson's Chi-squared test; Fisher's

*Only information about subsequent blood cultures were available without any infection

**New ESKAPE pathogens: Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, and Enterobacter spp that were not the cause of the index BSI

Discussion

Using a large
showed that s
critically ill
significant be

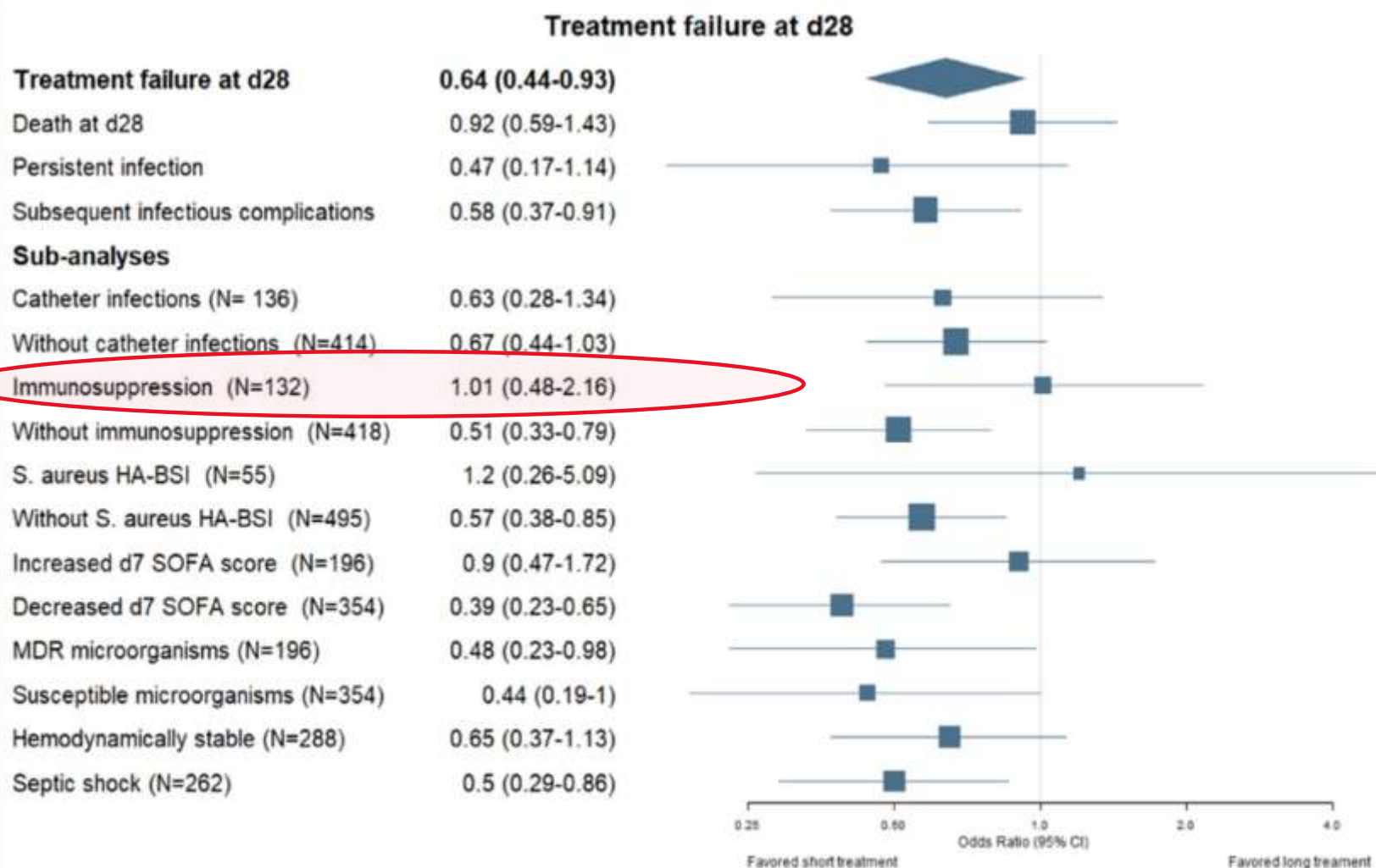


Fig. 2 Forest plot of the primary, secondary outcomes (IPTW population of 550 patients) and sub-analyses in various subgroups according to the source of infection, the immunosuppression status, the responsible microorganism and its antimicrobial susceptibility, the SOFA score evolution at Day 7 and the initial hemodynamical status. D28 Day 28, d7 Day 7, MDR multi-drug resistant

Başlangıç
değerlendirmesi
ve stabilizasyon

Hedefe yönelik
tedavi ve de-
eskalasyon

- olarak iyileşti
- Patojen seçilen antibiyotiğe tamamen duyarlı
 - Yeterli kaynak kontrolü sağlandı
 - Devam eden veya ciddi nötropeni yok (ANC iyileşiyor veya

- hemodinamik instabilite veya komplike enfeksiyon bölgesi
- Sınırlı tedavi seçeneklerine sahip MDR patojen
 - İlk tedaviden sonra devam eden ateş veya pozitif kan kültürleri
 - Yavaş klinik yanıt ile birlikte derin veya uzun süreli

Kısa süreli
tedavi (7-10
gün)

Uzun süreli
tedavi (≥10-14
gün)

izle
m

Teşekkürler