

Sepsiste akılcı antimikrobiyal yönetimi (Sepsis stewardship)

Dr. Zuhall Avcı-Yeşilbağ

SBÜ Taksim Eğitim Araştırma Hastanesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Sunum planı

- Epidemiyoloji
- Sepsiste antimikrobiyal yönetim neden önemli?
- Antimikrobiyal yönetimin temel ilkeleri
- Rehber önerileri ile sepsiste antimikrobiyal yönetim nasıl olmalı?
(tedavi zamanlaması, uygun antimikrobiyal, doz, süre, de-eskalasyon.....)

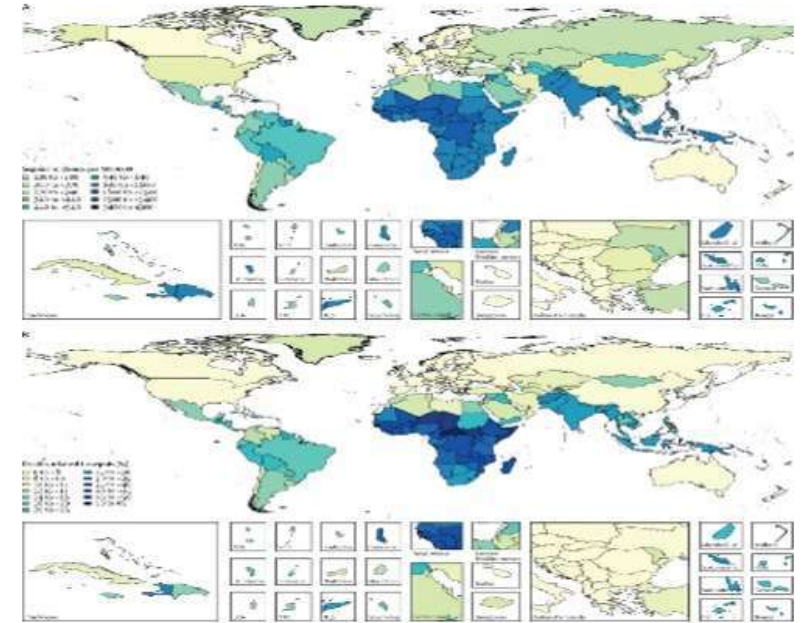


Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study



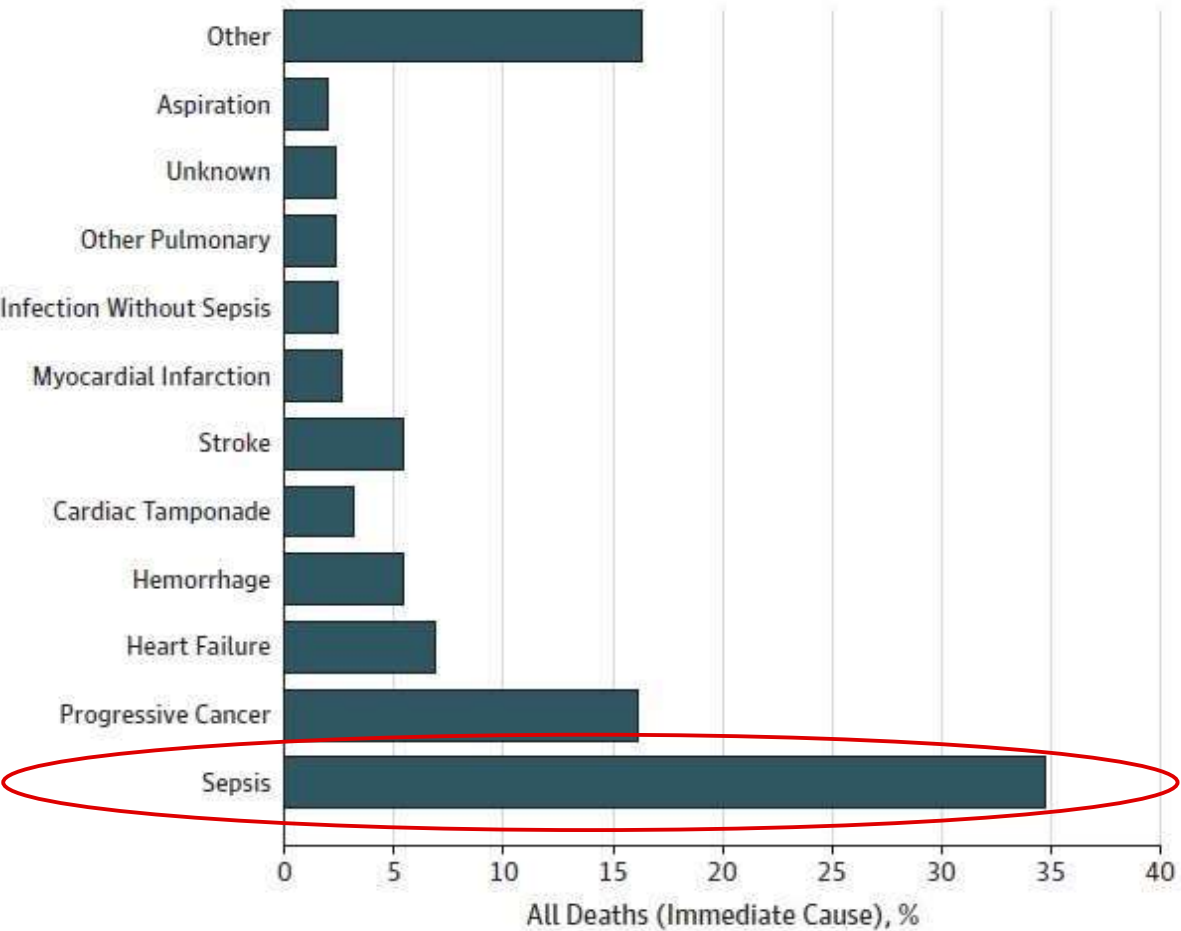
Kristina E Rudd, Sarah Charlotte Johnson, Kareha M Agesa, Katya Anne Shackelford, Derrick Tsoi, Daniel Rhodes Kievlan, Danny V Colombara, Kevin S Ikuta, Niranjana Kissoon, Simon Finfer, Carolin Fleischmann-Struzek, Flavia R Machado, Konrad K Reinhart, Kathryn Rowan, Christopher W Seymour, R Scott Watson, T Eoin West, Fatima Marinho, Simon I Hay, Rafael Lozano, Alan D Lopez, Derek C Angus, Christopher J L Murray, Mohsen Naghavi

- Dünya çapında 48.9 milyon sepsis olgusu
- 11 milyon sepsis ilişkili ölüm
- Dünyadaki tüm ölümlerin %19.7'si sepsis ilişkili
- Sepsis insidansı ve ölümlerin en yüksek olduğu bölgeler sahra altı Afrika, Okyanusya ve güneydoğu Asya



Hastane ölümlerinde, hastaneye yeniden başvuruda ve sağlık harcamalarında 1. sırada

A Immediate cause of death in all patients



R a n k	CCS principal diagnosis category	Aggregate hospital costs,\$ millions
1	Septicemia	23,663
2	Osteoarthritis	16,520
3	Liveborn	13,287
4	Complication of device, implant or graft	12,431
5	Acute myocardial infarction	12,092
6	Congestive heart failure	10,218

Rhee C. et al. Prevalence, Underlying Causes, and Preventability of Sepsis-Associated Mortality in US Acute Care Hospitals. JAMA Netw Open. 2019;2(2):e187571

Buchman TG et al. Sepsis Among Medicare Beneficiaries: 2. The Trajectories of Sepsis, 2012-2018. Crit Care Med. 2020; 48:302-18

51 klinik çalışmanın değerlendirilmesi

Hastane

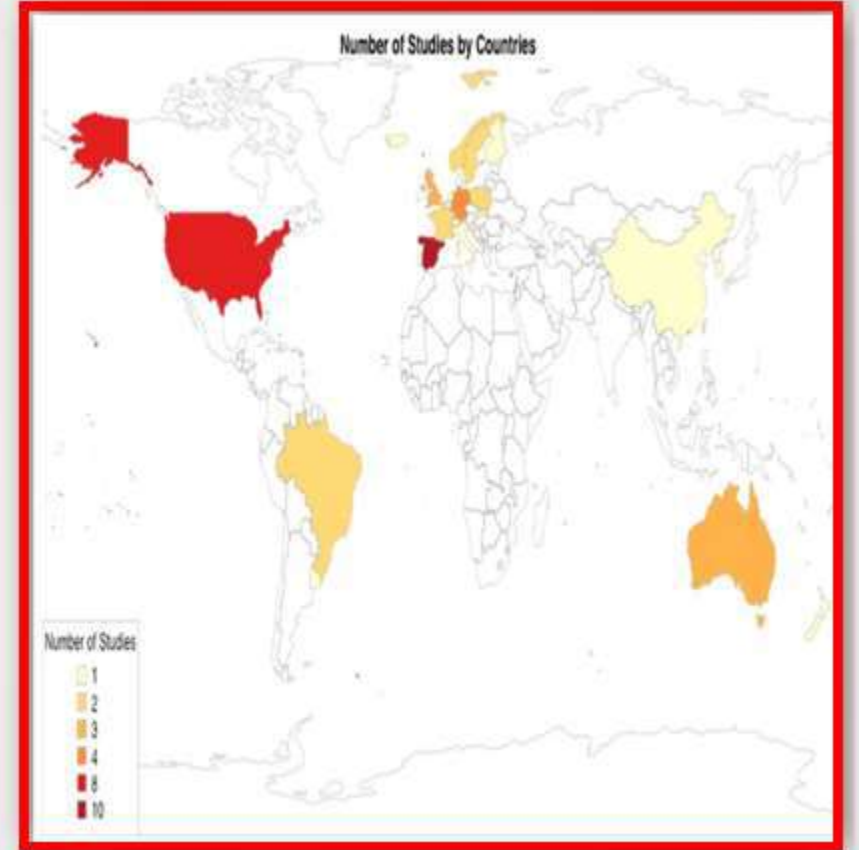
❖İnsidans 189/100 000

❖Mortalite %26.7

Yoğun bakım

❖İnsidans 58/100 000

❖Mortalite %42.6



Fleischmann-Struzek C et al. Incidence and mortality of hospital-and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med. 2020 Aug;46(8):1552-1562.

Mortalitesi yüksek bir infeksiyon acilidir. Erken tanı ve erken müdahale hayati önem taşır.

RESEARCH

Open Access



Epidemiology of sepsis in intensive care units in Turkey: a multicenter, point-prevalence study

Nur Baykara^{1*}, Halis Akalın², Mustafa Kemal Arslantaş³, Volkan Hancı⁴, Çiğdem Çağlayan⁵, Ferda Kahveci⁶, Kubilay Demirağ⁷, Canan Baydemir⁸, Necmettin Ünal⁹ and Sepsis Study Group

94 hastane
132 yoğun bakım ünitesi
Toplam 1499 hasta

863 hastada en az bir
enfeksiyon odağı (%57.5)

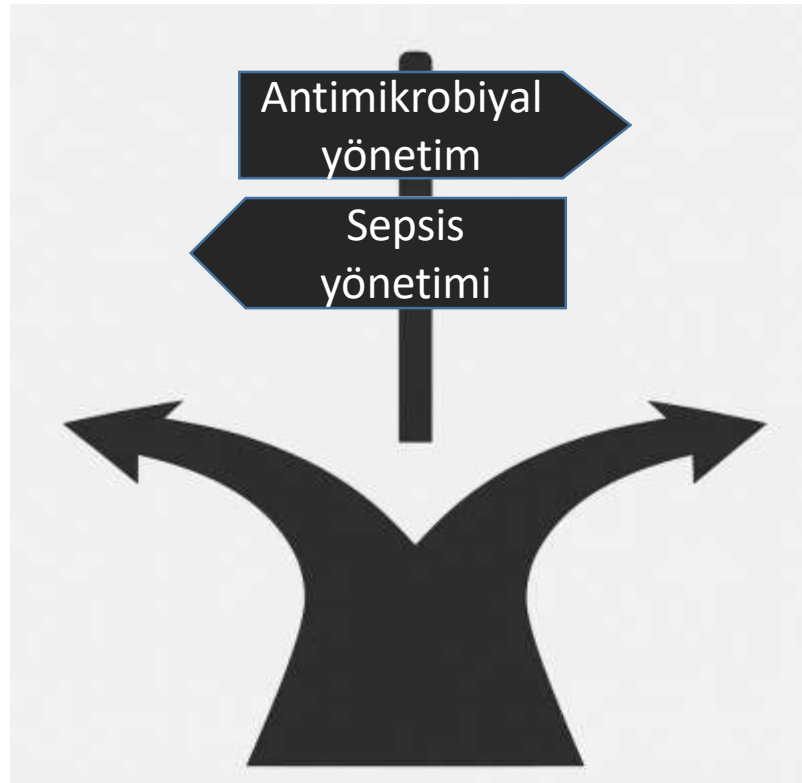
	Prevalans	Mortalite
Sepsis	%17.3	%55.8
Septik şok	%13.5	%71.1
Toplam	%30.8	%62.6



Sepsis and antimicrobial stewardship: two sides of the same coin

Fidelma Fitzpatrick,^{1,2} Carolyn Tarrant,³ Vida Hamilton,⁴
Fiona M Kiernan,⁵ David Jenkins,⁶ Eva M Krockow⁷

- Sepsisten ölümü önle
- Hızlı tedavi
- Geniş spektrumlu antibiyotik



- Gereksiz antibiyotik verme
- Spektrumu daralt
- Direnci engelle
- Yan etki riski

Antimikrobiyal yönetim (antimicrobial stewardship)

- Uygun ilacın
- uygun dozda
- uygun sürede
- uygun yoldan

verilecek şekilde seçilmesini sağlayarak antimikrobiyal ajanların doğru/uygun kullanımını iyileştirmek ve değerlendirmek amaçlı eşgüdümlü girişimler

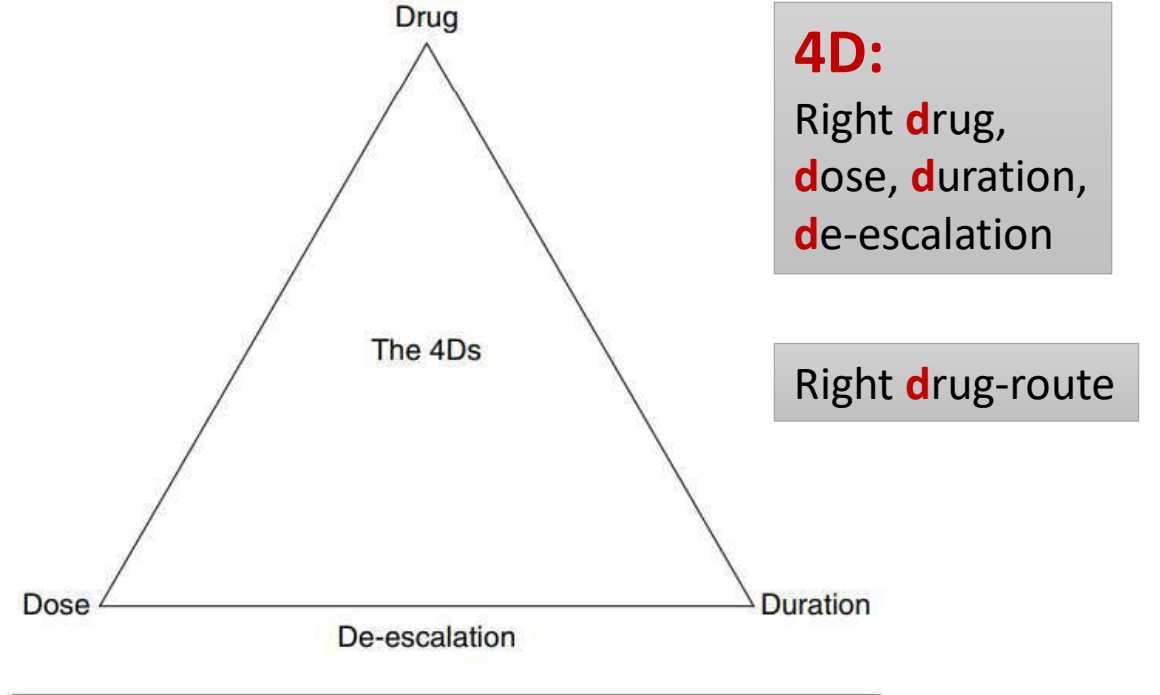


Figure 1. The 4 Ds of antimicrobial therapy: the right Drug, Dose, Duration and De-Escalation.

Sepsiste antimikrobiyal yönetim neden önemli?

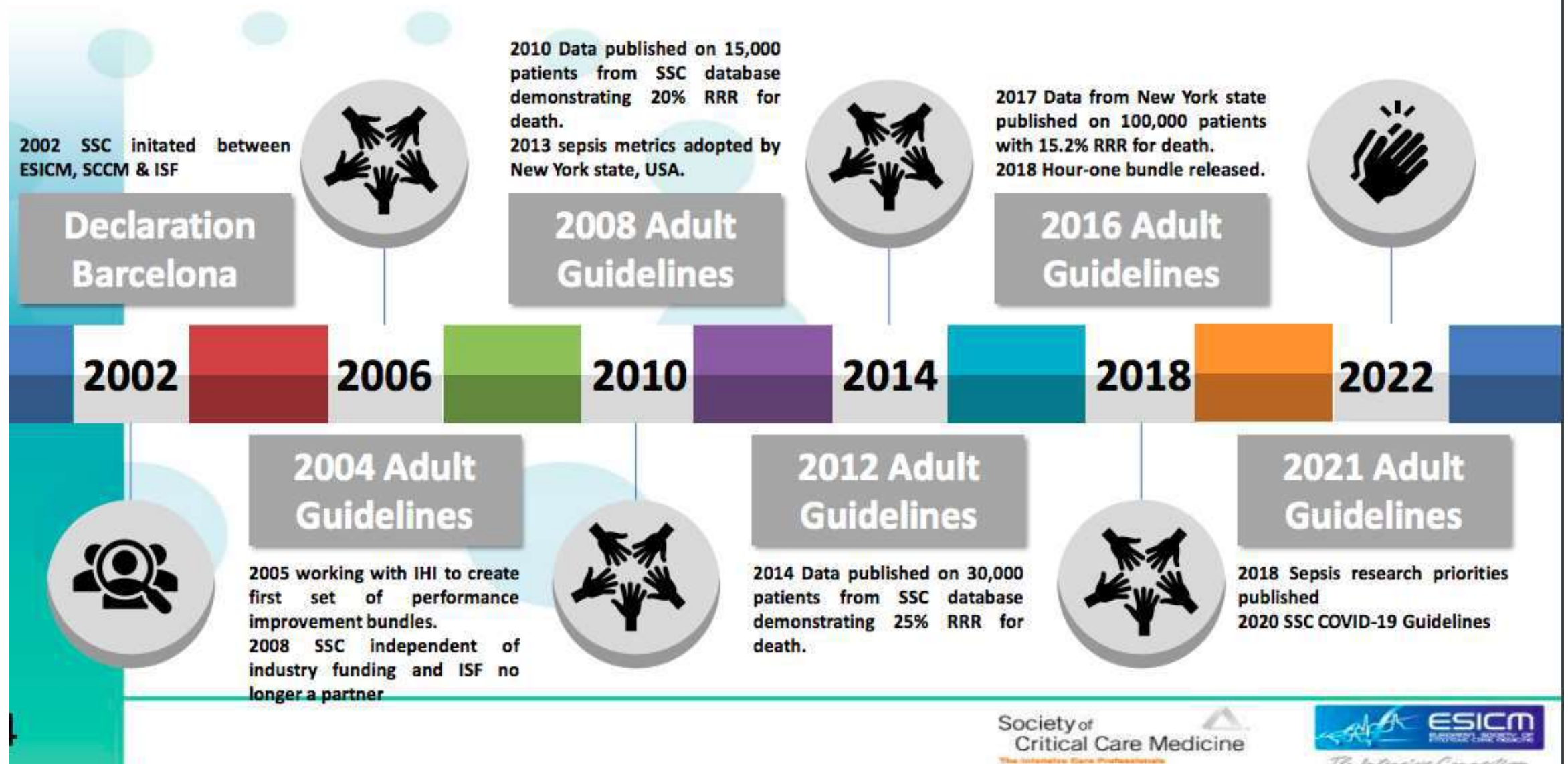
- Dengeyi kurmak zor
 - Erken ve geniş spektrumlu antibiyotik: hayat kurtarır
 - Gereksiz antibiyotik kullanımı: direnç gelişimi, yan etkiler, maliyet
- Direnç tehditi
 - Sepsiste geniş spektrumlu antibiyotik kullanım riski yüksek
 - Direnç gelişimi: daha yüksek mortalite, daha uzun süreli yatışlar
- Tanı belirsizliği (viral enfeksiyonlar, non-enfeksiyöz durumlar) nedeniyle sık yapılan hatalar (ör: kültür almadan antibiyotik başlanması yaygın)
- Gereksiz yere uzatılan tedaviler/uzun süre geniş spektrumlu tedaviler
 - Yan etkiler, *C.difficile* enfeksiyonları, mantar enfeksiyonları



Antimikrobiyal yönetim-temel ilkeler

- Uygun tanı
 - Viral, bakteriyel, non-infeksiyöz
- Uygun antimikrobiyal seçimi
 - Spektrum, aktivite, absorpsiyon, dağılım, klirens, yan etkiler
- Uygun doz
- Uygun süre
 - Daha kısa süreler
- Uygun de-eskalasyon

Surviving Sepsis Campaign Timeline



GUIDELINES



Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021

Laura Evans^{1*}, Andrew Rhodes², Waleed Alhazzani³, Massimo Antonelli⁴, Craig M. Coopersmith⁵, Craig French⁶, Flávia R. Machado⁷, Lauralyn McIntyre⁸, Marlies Ostermann⁹, Hallie C. Prescott¹⁰, Christa Schorr¹¹, Steven Simpson¹², W. Joost Wiersinga¹³, Fayez Alshamsi¹⁴, Derek C. Angus¹⁵, Yaseen Arabi¹⁶,

Bu rehberdeki öneriler; bir hastanın klinik değişkenleri ile klinisyenin karar verme yeteneğinin yerini alamaz. Bu kılavuzlarla en iyi uygulamayı yansıtmak amaçlanmıştır.

Klavuzda 93 öneri

- 15 güçlü öneri
- 54 zayıf öneri
- 15 en iyi uygulama bildirimi
- 9 tavsiye verilmeyen

Güçlü Öneri: Sepsis hastalarının olağan bakımının bir parçası olarak kabul edilmelidir.

Zayıf öneri: Karar vericilerin çoğunluğu bunun yapılmasını isteyebilir, diğerleri ise istemez.

En iyi uygulama bildirimi tavsiyeleri: Kanıta dayalı olmayan güçlü öneriler

Sepsis ve septik şok için tarama

Intensive Care Med (2021) 47:1181–1247
https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y

GUIDELINES

Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021



Laura Evans^{1*}, Andrew Rhodes², Waleed Alhazzani³, Massimo Antonelli⁴, Craig M. Coopersmith⁵, Craig French⁶, Flávia R. Machado⁷, Lauralyn McIntyre⁸, Marlies Ostermann⁹, Hallie C. Prescott¹⁰, Christa Schorr¹¹, Steven Simpson¹², W. Joost Wiersinga¹³, Fayez Alshamsi¹⁴, Derek C. Angus¹⁵, Yaseen Arabi¹⁶, Luciano Azevedo¹⁷, Richard Beale⁹, Gregory Beilman¹⁸, Emilie Belley-Cote¹⁹, Lisa Burry²⁰, Maurizio Cecconi^{21,22}, John Centofanti²³, Angel Coz Yataco²⁴, Jan De Waele²⁵, R. Phillip Dellinger¹¹, Kent Doi²⁶, Bin Du²⁷, Elisa Estenssoro²⁸, Ricard Ferrer²⁹, Charles Gomersall³⁰, Carol Hodgson³¹, Morten Hylander Møller³², Theodore Iwashyna³³, Shevin Jacob³⁴, Ruth Kleinpell³⁵, Michael Klompas^{36,37}, Younsuck Koh³⁸, Anand Kumar³⁹, Arthur Kuzin⁴⁰, Sumant Lake⁴¹, Henry May⁴², Steven McCluskey⁴³, Fernando Meka⁴⁴, Yulia Meka⁴⁵

Sepsis performansını iyileştirici sistemler:

- Tarama
- Eğitim
- Sepsis demetlerinin performansının ölçülmesi
- Hasta sonuçları
- Özel tıbbi personel

Screening for patients with sepsis and septic shock

Recommendation

1. For hospitals and health systems, we **recommend** using a performance improvement programme for sepsis, including sepsis screening for acutely ill, high-risk patients and standard operating procedures for treatment

Strong recommendation, moderate quality of evidence for screening

Strong recommendation, very low-quality evidence for standard operating procedures

50 gözlemsel çalışmanın irdelendiği bir metaanalizde sepsis ve septik şoklu hastalarda bu sistemlerin uygulanışı sepsis demetlerine daha yüksek uyum ve mortalitede azalmayla ilişkili olduğu saptanmış.

Sepsis ve septik şok için tarama

GUIDELINES

Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021

Laura Evans^{1*}, Andrew Rhodes², Waleed Alhazzani³, Massimo Antonelli⁴, Craig M. C. Craig French⁶, Flávia R. Machado⁷, Lauralyn McIntyre⁸, Marlies Ostermann⁹, Hallie C. I. Christa Schorr¹¹, Steven Simpson¹², W. Joost Wiersinga¹³, Fayez Alshamsi¹⁴, Derek C. Luciano Azevedo¹⁷, Richard Beale⁹, Gregory Beilman¹⁸, Emilie Belley-Cote¹⁹, Lisa Bur John Centofanti²³, Angel Coz Yataco²⁴, Jan De Waele²⁵, R. Phillip Dellinger¹¹, Kent De Elisa Estenssoro²⁸, Ricard Ferrer²⁹, Charles Gomersall³⁰, Carol Hodgson³¹, Morten Hyl Theodore Iwashyna³³, Shevin Jacob³⁴, Ruth Kleinpell³⁵, Michael Klompas^{36,37}, Younsu Arthur Kwizera⁴⁰, Suzana Lobo⁴¹, Henry Masur⁴², Steven McGloughlin⁴³, Sangeeta M Mervyn Mer⁴⁶, Mark Nunnally⁴⁷, Simon Oczkowski³, Tiffany Osborn⁴⁸, Elizabeth Papa Anders Perner⁵⁰, Michael Puskarich⁵¹, Jason Roberts^{52,53,54,55}, William Schweickert⁵⁶, Jonathan Sevransky⁵, Charles L. Sprung^{58,59}, Tobias Welte⁶⁰, Janice Zimmerman⁶¹ and Mitchell Lee⁶²

© 2021 European Society of Intensive Care Medicine and the Society of Critical Care Medicine

Recommendation

2. We **recommend against** using qSOFA compared to SIRS, NEWS, or MEWS as a single screening tool for sepsis or septic shock

Strong recommendation, moderate-quality evidence

3. For adults suspected of having sepsis, we **suggest** measuring blood lactate

Weak recommendation, low-quality evidence

Yeni
öneri

- Sepsis veya septik şokta; SIRS, NEWS veya MEWS ile karşılaştırıldığında qSOFA'nın **tek tarama aracı olarak** kullanılması önerilmiyor (Güçlü öneri, orta kalitede kanıt)
- Sepsis olduğundan şüphelenilen yetişkinler için **kan laktatının** ölçülmesi önerilir (Zayıf öneri, düşük kalitede kanıt)

Sepsis yönetimi

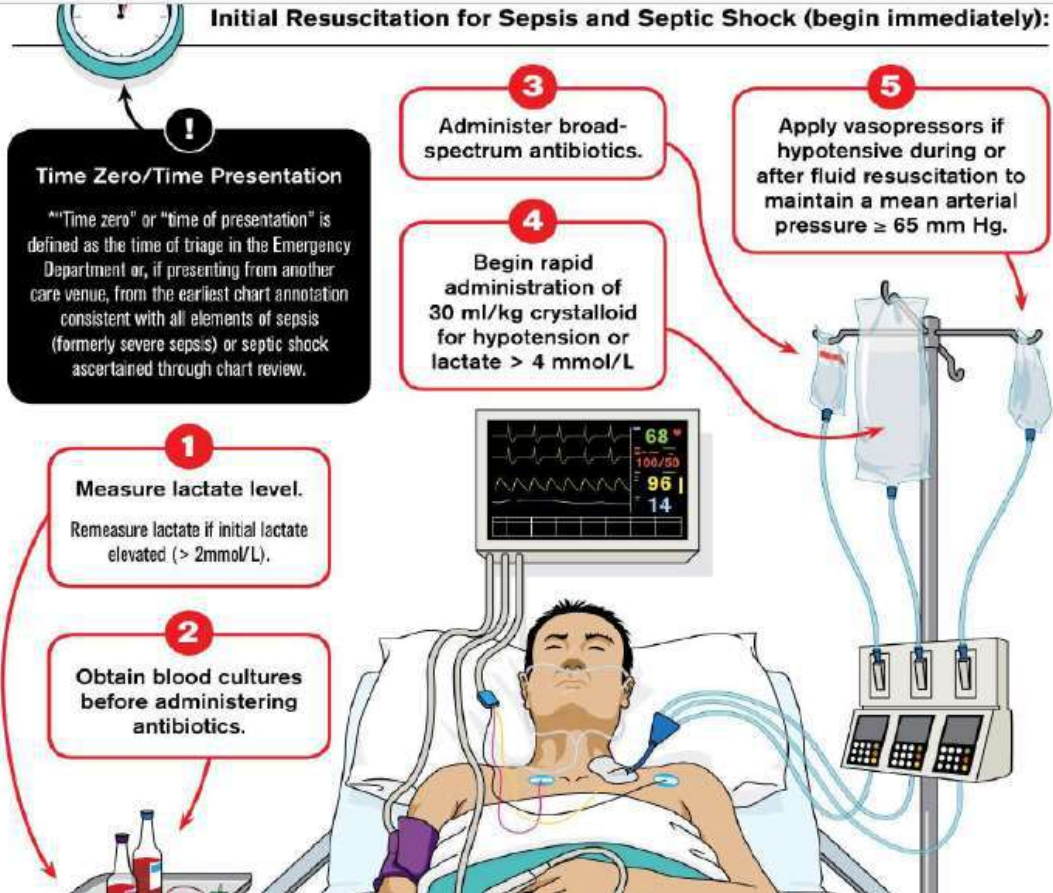
Mortaliteyi azaltmak için:
en hızlı şekilde hemodinaminin düzeltilmesi, destek tedavi
ve uygun antimikrobiyal tedavi gerekli

- Multidisipliner yaklaşım
- Yoğun bakım izlemi
- Hızlı hemodinami kontrolü
- Uygun ve erken antimikrobiyal tedavi
- Kaynak kontrolü
- Destek tedavi

Sepsiste Sağkalım Kampanyası Tedavi Demeti

2005	2013	2018
6-hour Resuscitation Bundle • Measure serum lactate • Obtain blood cultures prior to antibiotics • Administer broad spectrum antibiotics within 3 hours of ED or 1 hour non-ED admission • With hypotension &/or serum lactate > 4 mmol/L: ○ Crystalloid 20ml/Kg ○ Vasopressors if unresponsive • Persistent hypotension &/or lactate > 4 mmol/L achieve: • CVP $\geq$ 8 mm Hg • ScvO₂ $\geq$ 70 % or SvO₂ $\geq$ 65%	3-hour Bundle • Measure serum lactate • Obtain blood cultures prior to antibiotics • Administer broad spectrum antibiotics • With hypotension &/or serum lactate > 4 mmol/L: ○ Crystalloid 30ml/Kg 6-hour Bundle • Vasopressors for hypotension after fluid • For persistent arterial hypotension after fluid or with lactate > 4 mmol/L; • Measure CVP • Measure ScvO₂	1-hour Bundle • Measure serum lactate. Re-measure if initial > 2 mmol/L • Obtain blood cultures prior to antibiotics • Administer broad spectrum antibiotics • Begin rapid crystalloid 30 ml/kg • Apply vasopressors if hypotension remains after fluid resuscitation to MAP $\geq$ 65 mm Hg
24-hour Management Bundle • Low dose steroids • Human activated protein C (rhAPC) • Maintain glucose 70 -150 mg/dL • Maintain median inspiratory plateau pressure < 30 cm H₂O in mechanical ventilation	24-hour Bundle no longer recommended	

Sepsiste Sağkalım Kampanyası İlk 1 saat Tedavi Demeti '2018 Güncellemesi'



1. **Laktat seviyesi** llmeli, ilk deęer >2 mmol/L ise lm tekrarlanmalı
2. Antibiyotik ncesi **kan kültürleri** alınmalı
3. **Geniş spektrumlu antibiyotik** başlanmalı
4. Sıvı desteğine **kristaloid 30 mL/kg** olacak şekilde hızlıca başlanmalı (hipotansiyon veya laktat >4 mmol/L)
5. Sıvı tedavisine rağmen hipotansiyon devam ediyorsa **OAB >65 mmHg** olacak şekilde **vazopressör** eklenmeli

Başlangıç değerlendirme

İlk 45 dk içinde (sıvı ve antibiyotik tedavisini geciktirmeden):

- Rutin laboratuvar tetkikleri (hemogram, biyokimyasal parametreler, KCFT, koagülasyon testleri)
- Laktat
- Kan kültürü ve diğer olası odaklardan kültür (balgam, idrar, damar içi kateter, yara...)
- Hızlı antijen ve PCR testleri
- Kan gazı
- Görüntüleme
- Prokalsitonin

Başlangıç resüsitasyonu

Recommendations 2021	Recommendation Strength and Quality of Evidence	Changes From 2016 Recommendations
INITIAL RESUSCITATION		
4. Sepsis and septic shock are medical emergencies, and we recommend that treatment and resuscitation begin immediately.	Best practice statement	
5. For patients with sepsis induced hypoperfusion or septic shock we suggest that at least 30 mL/kg of IV crystalloid fluid should be given within the first 3 hr of resuscitation.	Weak, low quality of evidence	DOWNGRADE from Strong , low quality of evidence "We recommend that in the initial resuscitation from sepsis-induced hypoperfusion, at least 30 mL/kg of IV crystalloid fluid be given within the first 3 hr"
6. For adults with sepsis or septic shock, we suggest using dynamic measures to guide fluid resuscitation, over physical examination, or static parameters alone.	Weak, very low quality of evidence	
7. For adults with sepsis or septic shock, we suggest guiding resuscitation to decrease serum lactate in patients with elevated lactate level, over not using serum lactate.	Weak, low quality of evidence	
8. For adults with septic shock, we suggest using capillary refill time to guide resuscitation as an adjunct to other measures of perfusion.	Weak, low quality of evidence	NEW

Effect of an Early Resuscitation Protocol on In-hospital Mortality Among Adults With Sepsis and Hypotension: A Randomized Clinical Trial

Ben Andrews^{1 2}, Matthew W Semler³, Levy Muchemwa², Paul Kelly^{2 4}, Shabir Lakhi², Douglas C Heimburger¹, Chileshe Mabula⁵, Mwango Bwalya⁵, Gordon R Bernard³

Gelişmekte olan ülkelerde erken resüsitasyon protokolünün sonuçlara etkisi bilinmiyordu

- 2012-2013 yılları arasında Zambiya’da acil servise sepsis kriterleri ile başvuran 212 erişkin hasta
- Erken resüsitasyon protokolu grubu (juguler venöz basıncı, solunum hızı, oksijen saturasyonu)
- Standart bakım grubu (hemodinamik instabilite)

İlk 6 saatte:
Erken resüsitasyon grubuna 3.5 lt sıvı
Standart bakım grubuna 2 lt sıvı

	Sepsis Protokolü Grubu (n=106)	Olağan Bakım Grubu (n=103)
Vazopressör ihtiyacı	15 (%14.2)	2 (%1.9)
Mortalite	51 (%48.1)	34 (%33.0)

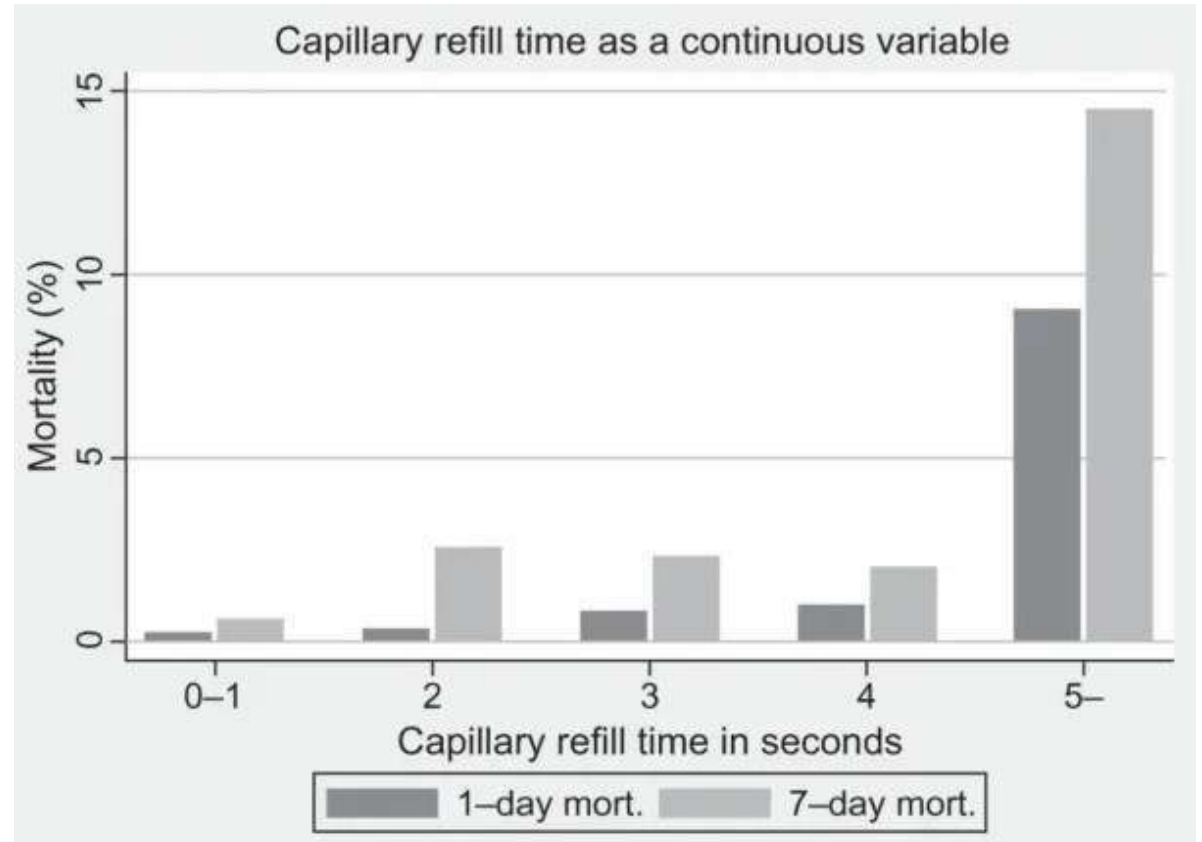
Başlangıç resüsitasyonu

Recommendations 2021	Recommendation Strength and Quality of Evidence	Changes From 2016 Recommendations
INITIAL RESUSCITATION		
4. Sepsis and septic shock are medical emergencies, and we recommend that treatment and resuscitation begin immediately.	Best practice statement	
5. For patients with sepsis induced hypoperfusion or septic shock we suggest that at least 30 mL/kg of IV crystalloid fluid should be given within the first 3 hr of resuscitation.	Weak , <i>low quality of evidence</i>	DOWNGRADE from Strong , low quality of evidence "We recommend that in the initial resuscitation from sepsis-induced hypoperfusion, at least 30 mL/kg of IV crystalloid fluid be given within the first 3 hr"
6. For adults with sepsis or septic shock, we suggest using dynamic measures to guide fluid resuscitation, over physical examination, or static parameters alone.	Weak , <i>very low quality of evidence</i>	
7. For adults with sepsis or septic shock, we suggest guiding resuscitation to decrease serum lactate in patients with elevated lactate level, over not using serum lactate.	Weak , <i>low quality of evidence</i>	
8. For adults with septic shock, we suggest using capillary refill time to guide resuscitation as an adjunct to other measures of perfusion.	Weak , <i>low quality of evidence</i>	NEW



Pressure is applied to nail bed until it turns white

Blood returned to tissue



Yoğun bakım ünitesine transfer

Cardoso et al. Critical Care 2011, 15:R28
http://ccforum.com/content/15/1/R28



RESEARCH

Open Access

Impact of delayed admission to intensive care units on mortality of critically ill patients: a cohort study

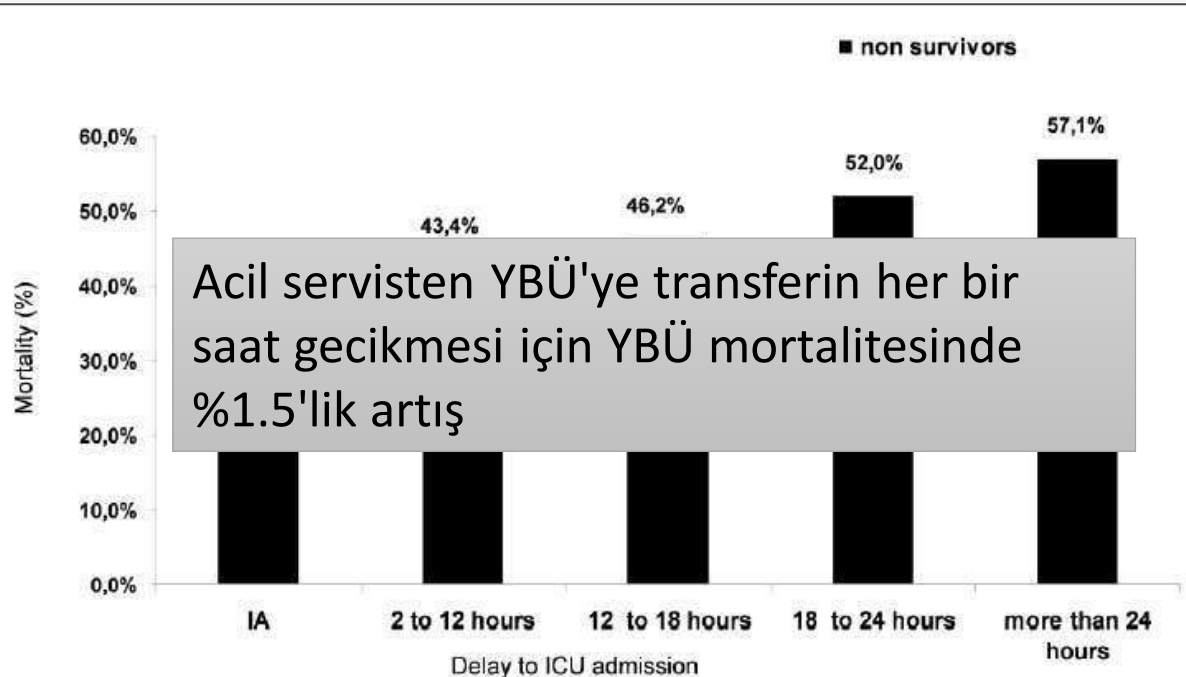


Figure 2 ICU mortality rate among patients grouped by time to ICU admission. This figure shows increase in mortality rate according to ICU waiting time. There is a significant tendency of increase in mortality with time. IA, immediate admission (c2: 9.78; P = 0.002).

Surviving Sepsis
Campaign

2021

Admission to intensive care

Recommendation

10. For adults with sepsis or septic shock who require ICU admission, we **suggest** admitting the patients to the ICU within 6 h

Weak recommendation, low-quality evidence

SSC 2021 önerisi:

Yoğun bakım gerektiren sepsis veya septik şoklu hastaların YBÜ'ye transferinin 6 saat içinde yapılması önerilir

Zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi

GUIDELINES

Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021



Laura Evans^{1*}, Andrew Rhodes², Waleed Alhazzani³, Massimo Antonelli⁴, Craig M. Coopersmith⁵, Craig French⁶, Flávia R. Machado⁷, Loralyn McIntyre⁸, Marlies Ostermann⁹, Hallie C. Prescott¹⁰, Christa Schorr¹¹, Steven Simpson¹², W. Joost Wiersinga¹³, Faye Alshamsi¹⁴, Derek C. Angus¹⁵, Yaseen Arabi¹⁶, Luciano Azevedo¹⁷, Richard Beale⁹, Gregory Beilman¹⁸, Emilie Belley-Cote¹⁹, Lisa Burry²⁰, Maurizio Cecconi^{21,22}, John Centofanti²³, Angel Coz Yataco²⁴, Jan De Waele²⁵, R. Phillip Dellinger¹¹, Kent Doi²⁶, Bin Du²⁷, Elisa Estenssoro²⁸, Ricard Ferrer²⁹, Charles Gomersall³⁰, Carol Hodgson³¹, Morten Hylander Møller³², Theodore Iwashyna³³, Shevin Jacob³⁴, Ruth Kleinpell³⁵, Michael Klompas^{36,37}, Younsuck Koh³⁸, Anand Kumar³⁹, Arthur Kwizera⁴⁰, Suzana Lobo⁴¹, Henry Masur⁴², Steven McLaughlin⁴³, Sangeeta Mehta⁴⁴, Yatin Mehta⁴⁵, Mervyn Mer⁴⁶, Mark Nunnally⁴⁷, Simon Oczkowski³, Tiffany Osborn⁴⁸, Elizabeth Papathanassoglou⁴⁹, Anders Perner⁵⁰, Michael Puskarich⁵¹, Jason Roberts^{52,53,54,55}, William Schweickert⁵⁶, Maureen Seckel⁵⁷, Jonathan Sevransky⁵, Charles L. Sprung^{58,59}, Tobias Welte⁶⁰, Janice Zimmerman⁶¹ and Mitchell Levy⁶²

© 2021 European Society of Intensive Care Medicine and the Society of Critical Care Medicine

İnfeksiyon tanısı

Sepsis veya septik şok şüphesi olan ancak infeksiyonu teyit edilmemiş yetişkinler için:

- Sürekli olarak yeniden değerlendirmeyi ve alternatif tanıları araştırmayı,
- **Alternatif bir tanı** gösteriliyorsa veya kuvvetli bir şekilde bundan şüpheleniliyorsa, **ampirik antimikrobiyallerin kesilmesini öneriyor** (en iyi uygulama)

Antimikrobiyal tedavi zamanlaması

GUIDELINES

Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021

Laura Evans^{1*}, Andrew Rhodes², Waleed Alhazzani³, Massimo Antonelli⁴, Craig M. Coopersmith⁵

Antibiotic Timing		
	Shock is present	Shock is absent
Sepsis is definite or probable	☒ Administer antimicrobials <i>immediately</i> , ideally within 1 hour of recognition.	
Sepsis is possible	☒ Administer antimicrobials <i>immediately</i> , ideally within 1 hour of recognition.	☒ Rapid assessment* of infectious vs noninfectious causes of acute illness. ☒ Administer antimicrobials <i>within 3 hours</i> if concern for infection persists.

*Rapid assessment includes history and clinical examination, tests for both infectious and noninfectious causes of acute illness and immediate treatment for acute conditions that can mimic sepsis. Whenever possible, this should be completed within 3 hours of presentation so that a decision can be made as to the likelihood of an infectious cause of the patient's presentation and timely antimicrobial therapy provided if the likelihood is thought to be high.

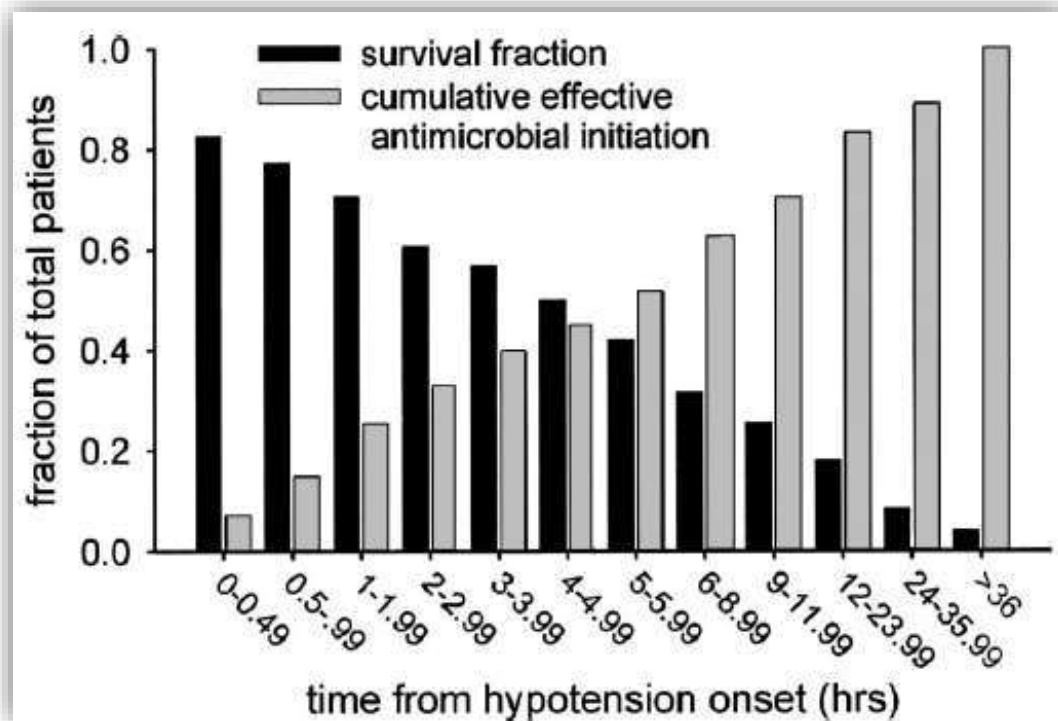
Septik şok varsa (sepsis tanısı kesin/yüksek olasılıklı veya şüpheli olsa da): **ilk 1 saat içinde** antibiyotik

Sepsis tanısı olası ancak septik şok yoksa: infeksiyon ve infeksiyon dışı nedenler için hızlı değerlendirme, infeksiyon şüphesi devam ediyorsa **3 saat içinde antibiyotik**

Tedavi zamanlaması neden önemli?

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 2006



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 hypotension 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

Uygun antimikrobiyal seçimi

- Olası infeksiyon odağı ve etkenler
- Toplum kökenli/hastane kökenli
- Önceki infeksiyonlar ve antibiyotik kullanımı
- Yaş, kilo, allerji durumu
- Komorbiditeler
- İnvazif alet varlığı
- İmmünosupresyon
- Lokal prevalans ve direnç verileri

Olası infeksiyon odağı ve olası etkenler

- **Solunum sistemi infeksiyonları**
 - Gastrointestinal sistem infeksiyonları
 - Üriner sistem infeksiyonları
 - Cilt ve yumuşak doku infeksiyonları
- } **%80**

- Kateter kaynaklı sepsis, endokardit, menenjit: %1

- Gram-negatif etkenler: %60
- Gram-pozitif: kültür pozitif olgular arasında MRSA sıklığı yaklaşık %5 (bölge ve olguya göre %2-10)
- Fungal etkenler (daha çok nozokomiyal sepsislerde, %20'ye kadar çıkabilir)
- Viral etkenler (<%4)



Lokal
epidemiyolojik
veriler !!!



Epidemiology of sepsis in intensive care units in Turkey: a multicenter, point-prevalence study

Nur Baykara^{1*}, Halis Akalın², Mustafa Kemal Arslantaş³, Volkan Hancı⁴, Çiğdem Çağlayan⁵, Ferda Kahveci⁶, Kubilay Demirağ⁷, Canan Baydemir⁸, Necmettin Ünal⁹ and Sepsis Study Group

Table 3 Origin and type of infection in infected patients

	All infected patients n = 863	Infection n = 237	Infection + SIRS n = 163	Severe sepsis without shock n = 260	Severe sepsis (Shock) n = 203	Severe sepsis (No Shock) n = 104
Origin of infection, n (%)						
Community-acquired	285 (32.8)	85 (35.8)	52 (31.9)	86 (33)		
Hospital-acquired	259 (30)	59 (24.8)	52 (31.9)	75 (28.8)		
ICU-acquired	211 (24.4)	62 (26.1)	44 (26.9)	64 (24.6)		
Unknown	108 (12.5)	31 (13.0)	15 (9.2)	35 (13.4)		
Type of infection ^b , n (%)						
Respiratory	618 (71.6)	158 (66.6)	118 (72.3)	188 (72.3)		
Bloodstream	77 (8.9)	28 (11.8)	15 (9.2)	22 (8.5)		
Renal/urinary	67 (7.8)	21 (8.8)	12 (7.4)	19 (7.3)		
Catheter-related	56 (6.5)	17 (7.1)	8 (4.9)	18 (6.9)		
Intra-abdominal	49 (5.6)	10 (4.2)	9 (5.5)	12 (4.6)	18 (8.8)	13 (12.5)
Surgical	32 (3.7)	6 (2.5)	5 (3.0)	9 (3.4)	12 (5.9)	3 (2.8)
Skin/soft tissue	24 (2.7)	6 (2.5)	8 (4.9)	10 (3.8)	0 (0)*	0 (0)
Others	22 (2.5)	2 (0.8)	6 (3.7)	9 (3.4)	5 (2.5)	3 (2.9)

Toplum kökenli %32.8
Hastane kökenli %30
YBÜ kaynaklı %24.4

- Solunum sistemi %71.6
- Kan dolaşımı %8.9
- Üriner sistem %7.8
- Kateter ilişkili %6.5
- İntraabdominal %5.6
- Cerrahi alan %3.7
- Cilt/yumuşak doku %2.7

Table 4 Distribution of microorganisms isolated from culture-positive-infected patients according to clinical condition

	All (n = 863)	Infection (n = 237)	Infection + SIRS (n = 163)	Severe sepsis without shock (n = 260)	Septic shock (n = 203)
Culture-positive-infected patients, n (%)	503 (58.3)	131(55.3)	83 (50.9)	154 (59.2)	135 (66.5)
Isolated microorganisms ^a , n (%)	686(100)	161(100)	126(100)	213(100)	186(100)
Gram negative	540 (78.7)	124 (77)	99 (78.5)	162 (76)	155 (83.3)
<i>Acinetobacter</i> spp.	231 (33.7)	63 (33.9)	53 (33.9)	63 (33.9)	53 (28.5)
Carbapenem-resistant	173 (25.2)	53 (28.5)	53 (33.9)	53 (28.5)	53 (28.5)
Colistin-resistant	5 (0.7)	2 (1.0)	2 (1.0)	2 (1.0)	2 (1.0)
<i>Pseudomonas</i> spp.	113 (16.4)	30 (16.1)	30 (16.1)	30 (16.1)	30 (16.1)
Carbapenem-resistant	30 (4.4)	6 (3.2)	6 (3.2)	6 (3.2)	6 (3.2)
Colistin-resistant	3 (0.4)	2 (1.0)	2 (1.0)	2 (1.0)	2 (1.0)
<i>Klebsiella</i> spp.	110 (16)	41 (22.0)	41 (22.0)	41 (22.0)	41 (22.0)
Carbapenem-resistant	43 (6.3)	18 (9.7)	18 (9.7)	18 (9.7)	18 (9.7)
Colistin-resistant	3 (0.4)	2 (1.0)	2 (1.0)	2 (1.0)	2 (1.0)
<i>Escherichia coli</i>	37 (5.4)	11 (6.2)	11 (6.2)	11 (6.2)	11 (6.2)
<i>Serratia marcescens</i>	12 (1.7)	4 (2.2)	4 (2.2)	4 (2.2)	4 (2.2)
<i>Proteus</i> spp.	10 (1.4)	3 (1.6)	3 (1.6)	3 (1.6)	3 (1.6)
<i>Enterobacter</i> spp.	8 (1.1)	2 (1.0)	2 (1.0)	2 (1.0)	2 (1.0)
Others	19 (2.7)	6 (3.2)	6 (3.2)	6 (3.2)	6 (3.2)
Gram positive	107 (15.5)	37 (19.8)	27 (16.5)	51 (24)	31 (16.7)
<i>Staphylococcus aureus</i>	61 (8.9)	19 (10.2)	19 (10.2)	19 (10.2)	19 (10.2)
MRSA	46 (6.7)	9 (4.8)	9 (4.8)	9 (4.8)	9 (4.8)
<i>Enterococcus</i> spp.	38 (5.5)	7 (3.7)	7 (3.7)	7 (3.7)	7 (3.7)
VRE	3 (0.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Kültür pozitif hastalar %58.3

İzole edilen mikroorganizmalar 686 (%100):

- Gram-negatif etkenler %78.7
 - *Acinetobacter* spp %33.7
 - *Pseudomonas* spp %16.4
 - *Klebsiella* spp %16
 - *E.coli* %5.4
- Gram-pozitif etkenler %15.5
 - *S.aureus* %8.9 (MRSA %6.7)
 - *Enterococcus* spp %5.5 (VRE %0.4)
- Mantarlar %4.9
 - *Candida* spp %4.7
 - *Aspergillus* spp %0.3
- Viruslar (H1N1) %0.7

Karbapenem direnç oranları

- *Acinetobacter* spp. (%74.9)
- *Klebsiella* spp. (%39.1)
- *Pseudomonas* spp. (%26.5)

Antimicrobial Resistance Threats in the United States, 2021-2022

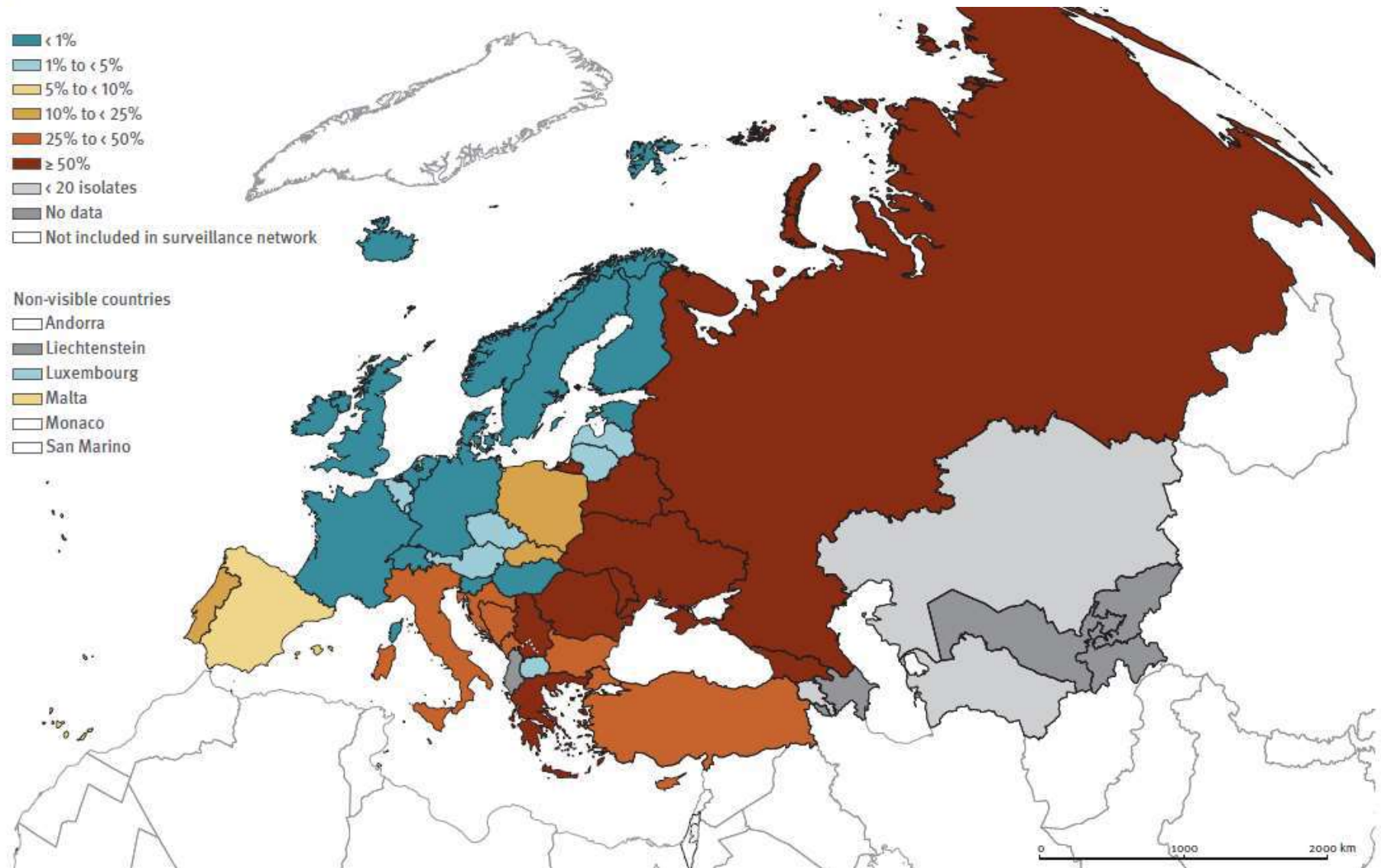
KEY POINTS

- CDC used new data to update the United States (U.S.) burden of seven antimicrobial-resistant pathogens typically found in healthcare settings.
- CDC previously reported that the burden of these pathogens increased in the U.S. in 2020 in the COVID-19 Impact Report,
- The new data describe the burden in the two following years, 2021 and 2022, and compares against 2019 data.



Threat		Change in Rates or Number of Infections***			
		2020 vs. 2019	2021 vs. 2020	2022 vs. 2021	2022 vs. 2019
URGENT*	Hospital-onset CRE	Increase	Increase	Stable	Increase
	Hospital-onset Carbapenem-resistant <i>Acinetobacter</i>	Stable	Stable	Stable	Increase**
	Clinical Cases of <i>C. auris</i>	Increase	Increase	Increase	Increase
SERIOUS*	Hospital-onset MRSA	Increase	Stable	Decrease	Stable
	Hospital-onset VRE	Increase	Increase	Stable	Increase
	Hospital-onset ESBL-producing Enterobacterales	Increase	Stable	Stable	Increase
	Hospital-onset MDR <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Increase	Increase	Stable	Increase

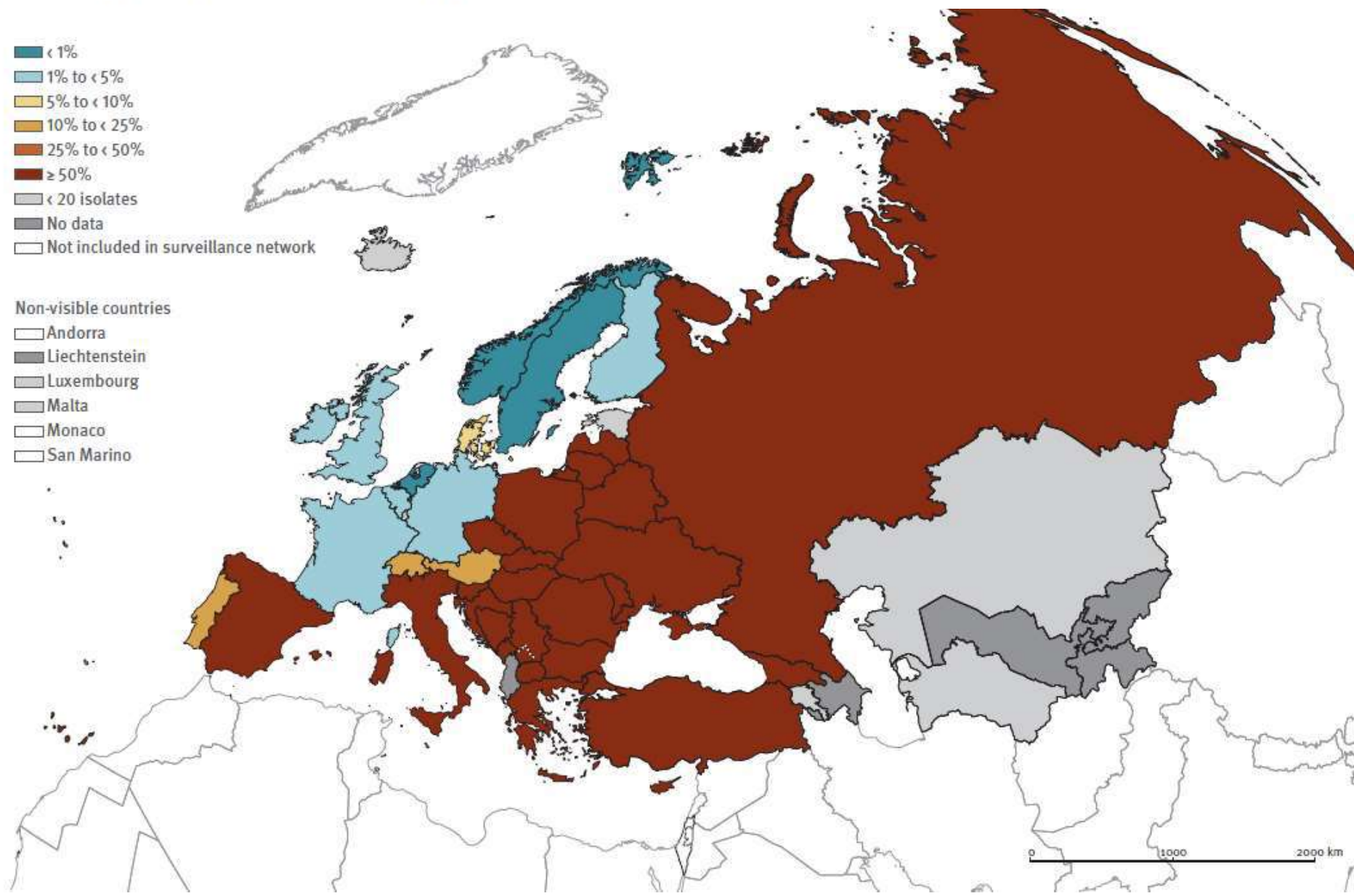
Fig. 5 *Klebsiella pneumoniae*. Percentage of invasive isolates resistant to carbapenems (imipenem/meropenem), by country, WHO European Region, 2021



Antimicrobial resistance
surveillance in Europe

2021 data

Fig. 7 *Acinetobacter* species. Percentage of invasive isolates with resistance to carbapenems (imipenem/meropenem), by country, WHO European Region, 2021



Total number of invasive isolates tested (n) and percentage of isolates with resistance phenotype (%)^a, by bact[†]ürkiye, 2017–2021

Bacterial species	Antimicrobial group/agent	2017		2021		Trend 2017– 2021 ^b
		n	%	n	%	
<i>E. coli</i>	Aminopenicillin (amoxicillin/ampicillin) resistance	3 652	77.7	4 365	74.8	↕ *
	Third-generation cephalosporin (cefotaxime/ceftriaxone/ceftazidime) resistance	4 337	52.7	4 852	50.2	↕ *
	Carbapenem (imipenem/meropenem) resistance	4 321	2.7	4 551	4.7	↕ *
	Fluoroquinolone (ciprofloxacin/levofloxacin/ofloxacin) resistance	4 022	52.3	4 707	50.9	↕ *
	Aminoglycoside (gentamicin/tobramycin) resistance	4 083	26.6	4 569	24.6	↕ *
	Combined resistance to third-generation cephalosporins, fluoroquinolones and aminoglycosides	3 755	18.8	4 395	15.9	↕ *
<i>K. pneumoniae</i>	Third-generation cephalosporin (cefotaxime/ceftriaxone/ceftazidime) resistance	3 157	72.0	4 738	75.4	↕ *
	Carbapenem (imipenem/meropenem) resistance	3 165	32.5	4 421	49.1	↕ *
	Fluoroquinolone (ciprofloxacin/levofloxacin/ofloxacin) resistance	3 009	61.1	4 483	68.6	↕ *
	Aminoglycoside (gentamicin/tobramycin) resistance	2 991	44.6	4 482	43.2	–
	Combined resistance to third-generation cephalosporins, fluoroquinolones and aminoglycosides	2 821	38.9	4 203	38.7	–
<i>P. aeruginosa</i>	Piperacillin-tazobactam resistance	1 491	37.2	1 764	32.5	↕
	Ceftazidime resistance	1 481	30.0	1 723	28.1	–
	Carbapenem (imipenem/meropenem) resistance	1 552	37.4	1 718	39.0	–
	Fluoroquinolone (ciprofloxacin/levofloxacin) resistance	1 525	35.6	1 735	33.1	–
	Aminoglycoside (gentamicin/tobramycin) resistance ^c	1 519	26.7	1 069	17.8	↕ *
	Combined resistance to ≥ 3 antimicrobial groups (among piperacillin-tazobactam, ceftazidime, carbapenems, fluoroquinolones and aminoglycosides) ^c	1 279	31.7	955	28.1	–
<i>Acinetobacter</i> spp.	Carbapenem (imipenem/meropenem) resistance	2 540	91.5	3 279	93.3	↕
	Fluoroquinolone (ciprofloxacin/levofloxacin) resistance	2 505	92.6	3 233	94.6	↕
	Aminoglycoside (gentamicin/tobramycin) resistance	2 558	78.3	3 405	85.3	↕ *
	Combined resistance to carbapenems, fluoroquinolones and aminoglycosides	2 421	77.8	3 089	84.8	↕ *
<i>S. aureus</i>	MRSA ^d	3 142	25.8	3 562	30.7	↕ *
<i>S. pneumoniae</i>	Penicillin non-wild-type ^e	213	46.0	147	53.7	↕
	Macrolide (azithromycin/clarithromycin/erythromycin) resistance	205	39.5	126	34.1	–
	Combined penicillin non-wild-type and resistance to macrolides ^e	186	29.0	123	26.0	–
<i>E. faecalis</i>	High-level gentamicin resistance	1 125	38.0	1 899	24.7	↕ *
<i>E. faecium</i>	Vancomycin resistance	1 551	13.2	2 242	15.8	↕

In-vitro activity of fosfomycin against *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bloodstream isolates and frequency of OXA-48, NDM, KPC, VIM, IMP types of carbapenemases in the carbapenem-resistant groups

Pınar Zarakolu¹, Özgen Köseoğlu Eser², Barış Otlu³, Öznur Gürpınar², Cüneyt Özakin⁴, Halis Akalın⁴, İftihar Köksal⁵, Serhat Ünal¹

- 346 kan dolaşımı infeksiyonu izolatu (126 *E.coli*, 220 *K.pneumoniae*)
- 185 izolat (41 *E. coli*, 144 *K. Pneumoniae*)
- 163 (32 *E. coli*, 131 *K. pneumoniae*) karbapenemaz
- **OXA-48 en sık** (*E.coli* %96.8, *K.pneumoniae* %70.9)
- ***K. pneumoniae*: NDM %20, KPC %15.2**
- Nozokomiyal karbapeneme duyarlı ve dirençli *E.coli* ve karbapeneme duyarlı *K.pneumoniae*'da invitro aktiviteye sahip
- Direnç riski nedeniyle fosfomisin monoterapisi yerine kombinasyon

Ceftazidime – Avibactam susceptibility among carbapenem-resistant Enterobacterales in a pilot study in Turkey

Hasan Selcuk Ozger ¹, Ebru Evren ², Serap Suzuk Yildiz ³, Cigdem Erol ⁴, Fatma Bayrakdar ³, Ozlem Azap ⁴, Alpay Azap ⁵, Esin Senol ¹

- Toplam 318 karbapeneme dirençli *Enterobacterales* izolatu
- Karbapenemaz genlerini saptamada PCR
- Seftazidim-avibaktam (CZA) in vitro duyarlılığı broth mikrodilüsyon ve disk difüzyon yöntemleri ile değerlendirilmiş
- n = 290, %91,2 *K.pneumoniae*
- En yaygın karbapenemaz OXA-48 (n=82) ve 2 adet KPC karbapenemaz
- 84 izolatta hem broth mikrodilüsyon hem de disk difüzyon yöntemleri ile CZA çalışılmış ve 4 izolat CZA'a dirençli

Antimikrobiyal seçimi-MRSA

Antimicrobial choice

Recommendations

17. For adults with sepsis or septic shock at high risk of methicillin resistant staph aureus (MRSA), we **recommend** using empiric antimicrobials with MRSA coverage over using antimicrobials without MRSA coverage

Best Practice statement

18. For adults with sepsis or septic shock at low risk of methicillin resistant staph aureus (MRSA), we **suggest against** using empiric antimicrobials with MRSA coverage, as compared with using antimicrobials without MRSA coverage

Weak recommendation, low quality of evidence

- Metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) açısından **yüksek risk varsa** MRSA etkili antibiyotiklerin ampirik kullanımı önerilir (En iyi uygulama)
- Risk düşük ise ampirik tedavide MRSA'yı kapsamak önerilmiyor (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi)

MRSA için risk faktörleri

- Önceden MRSA infeksiyonu veya kolonizasyonu
- Yakın zamanda iv antibiyotik kullanımı
- Tekrarlayan cilt infeksiyonları
- Kronik yara öyküsü
- İnvazif cihaz varlığı
- Hemodiyaliz
- Yakın zamanda hastane yatışı

Antimikrobiyal seçimi - Gram-negatif

Recommendations

19. For adults with sepsis or septic shock and high risk for multidrug resistant (MDR) organisms, we **suggest** using two antimicrobials with gram-negative coverage for empiric treatment over one gram-negative agent

Weak recommendation, very low quality of evidence

20. For adults with sepsis or septic shock and low risk for MDR organisms, we **suggest against** using two Gram-negative agents for empiric treatment, as compared to one Gram-negative agent

Weak recommendation, very low quality of evidence

21. For adults with sepsis or septic shock, we **suggest against** using double gram-negative coverage once the causative pathogen and the susceptibilities are known

Weak recommendation, very low quality of evidence

- ÇİD organizmalar için **yüksek risk mevcutsa ampirik ikili** Gram-negatif etkili antimikrobiyal

Zayıf öneri, çok düşük kanıt kalitesi

- Düşük risk mevcut ise ikili tedavi önerilmemekte
- Etken patojen ve duyarlılık sonuçları öğrenildikten sonra ikili tedavi önerilmez

ÇİD Gram-negatif bakteriler için risk faktörleri

- Son 1 yıl içinde ÇİD organizmalar ile kanıtlanmış infeksiyon veya kolonizasyon
- ÇİD organizma yerel prevalansı
- Hastane kaynaklı/sağlık bakımı ilişkili infeksiyon
- Son 90 gün içinde geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
- Son 90 gün içinde ÇİD bakteriler açısından endemik bir ülkeye seyahat

Empirical mono- versus combination antibiotic therapy in adult intensive care patients with severe sepsis – A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis

Fredrik Sjövall ¹, Anders Perner ², Morten Hylander Møller ²

Affiliations + expand

PMID: 27919645 DOI: 10.1016/j.jinf.2016.11.013

Ör:

Seftazidim+Amikasin vs Meropenem

Meropenem+moksifloksasin vs meropenem

Sefepim+amikasin/levofloksasin vs sefepim

Meropenem+siprofloksasin vs meropenem

Sefuroksim+gentamisin+metronidazol vs meropenem

Sefotaksim+amikasin vs imipenem

.....

- 13 RKÇ irdelenmiş
- Karbapenemler en çok kullanılan monoterapi ajanı
- Monoterapi ve kombine tedaviler arasında mortalite açısından fark yok (RR 1.11, 95% CI 0.95-1.29; p = 0.19)
- Kombinasyon tedavisinin yarar veya zararına ilişkin kesin kanıtlar olmaksızın, verilerin niceliği ve kalitesi düşük

Antibiyotiklerin uygulanişı

Delivery of antibiotics

Recommendation

25. For adults with sepsis or septic shock, we **suggest** using prolonged infusion of beta-lactams for maintenance (after an initial bolus) over conventional bolus infusion

Weak recommendation, moderate quality of evidence

Beta-laktamların başlangıç bolus infüzyon sonrası idame dozlarının uzamış infüzyon şeklinde verilmesi önerilir (zayıf öneri, orta kalitede kanıt)

Pharmacokinetics and pharmacodynamics

Recommendation

26. For adults with sepsis or septic shock, we **recommend** optimising dosing strategies of antimicrobials based on accepted pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) principles and specific drug properties

Best Practice Statement

PK/PD parametrelerine ve ilaç özelliklerine göre antimikrobiyallerde optimal doz stratejisi önerilir (en iyi uygulama)

Yükleme dozu önemli !!

(etkili konsantrasyona ulaşmada gecikme olmaması için)

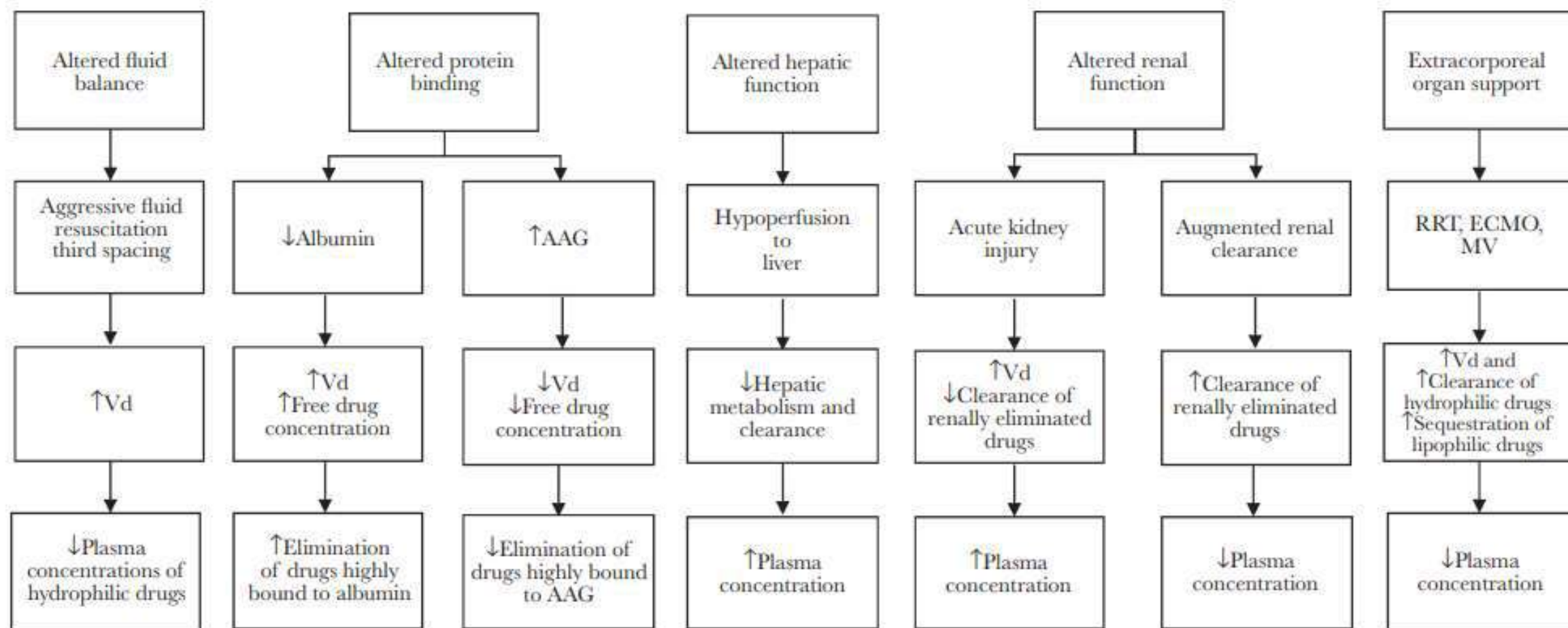
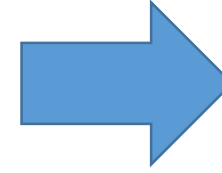


Figure 1. Physiological alterations and the effects on antimicrobial pharmacokinetics. Abbreviations: AAG, α1-acid glycoprotein; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; MV, mechanical ventilation; RRT, renal replacement therapy; Vd, volume of distribution.

- Hiperdinamik dolaşım
- Kapiller kaçak, hipoalbüminemi, agresif sıvı replasmanı (Artmış dağılım hacmi)
- Böbrek ve karaciğer fonksiyonlarında bozulma
- RRT
- ECMO



Antimikrobiyallerin PK/PD parametrelerinde değişiklik

- Serbest ilaç konsantrasyonları terapötik düzeyin altında kalabilir veya toksik doza çıkabilir
- Standart dozlar yetersiz kalabilir
- Başlangıçta **yükleme dozu** gerekebilir
- beta-laktamlar, glikopeptitler, kolistin
- Uzun süreli infüzyon
- Terapotik ilaç monitorizasyonu

Prolonged vs Intermittent Infusions of β -Lactam Antibiotics in Adults With Sepsis or Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis

Mohd H Abdul-Aziz¹, Naomi E Hammond^{2 3}, Stephen J Brett⁴, Menino O Cotta¹, Jan J De Waele⁵, Anthony Devaux⁶, Gian Luca Di Tanna^{6 7 8}, Joel M Dulhunty^{2 9 10 11}, Hatem Elkady¹², Lars Eriksson¹³, M Shahnaz Hasan¹⁴, Ayesha Bibi Khan¹⁵, Jeffrey Lipman^{1 9 16 17}, Xiaoqiu Liu^{6 18}, Giacomo Monti^{19 20}, John Myburgh^{2 21}, Emmanuel Novy^{22 23}, Shahed Omar¹⁵, Dorrilyn Rajbhandari², Claire Roger^{24 25}, Fredrik Sjövall^{26 27}, Jason A Roberts^{1 8}

17 RKÇ irdelenmiş, 9014 ciddi sepsis/septik şok hastası

Primer sonuç: 90 günlük tüm nedenlere bağlı mortalite

Uzun süreli β -laktam infüzyonu, intermittan infüzyona göre:

- %14 daha düşük ölüm oranı (RR: 0.86; %95 CI: 0.72-0.98)

• YBÜ mortalitesi: %16 azalma (RR: 0.84; %95 CI : 0.70-0.97)

Ampirik antifungal tedavi

Antifungal therapy

Recommendations

22. For adults with sepsis or septic shock at high risk of fungal infection, we **suggest** using empiric antifungal therapy over no antifungal therapy

Weak recommendation, low quality of evidence

23. For adults with sepsis or septic shock at low risk of fungal infection, we **suggest against** empiric use of antifungal therapy

Weak recommendation, low quality of evidence

- Fungal infeksiyon riski yüksek olan hastalarda ampirik antifungal tedavi önerilir (Zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi)
- Düşük risk mevcut ise antifungal önerilmez (Zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi)

İnvazif kandida infeksiyonları için risk faktörleri

- Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
- Abdominal cerrahi
- YBÜ'de uzun süreli yatış
- TPN
- Santral venöz kateter varlığı
- Hemodiyaliz
- GIS perforasyonları ve anastomoz kaçakları
- Kandida kolonizasyonu
- Hematolojik malignite
- Solid organ ve hematopoetik kök hücre alıcıları
- Nötropeni

Kaynak kontrolü

Source control

Recommendation

27. For adults with sepsis or septic shock, we **recommend** rapidly identifying or excluding a specific anatomical diagnosis of infection that requires emergent source control and implementing any required source control intervention as soon as medically and logistically practical

Best Practice Statement

Kontrolde en az antimikrobiyal tedavi kadar önemli

6-12 saat içinde yapıldığında sağ kalıma etkili

- Apse drenajı

- İnfektif nekrotik dokuların uzaklaştırılması

- İnfekte kateterlerin uzaklaştırılması

- Devam eden bir mikrobiyal kaynak varsa kontrol edilmesi

De-eskalasyon/tedavi süresi

De-escalation of antibiotics

Recommendation

29. For adults with sepsis or septic shock, we **suggest** daily assessment for de-escalation of antimicrobials over using fixed durations of therapy without daily reassessment for de-escalation

Weak recommendation, very low quality of evidence

Duration of antibiotics

Recommendation

30. For adults with an initial diagnosis of sepsis or septic shock and adequate source control, we **suggest** using shorter over longer duration of antimicrobial therapy

Weak recommendation, very low quality of evidence

- Sepsis veya septik şoklu hastalarda, sabit tedavi sürelerinin kullanılmasının yerine **de-eskalasyon için günlük değerlendirme** (zayıf öneri, çok düşük kanıt düzeyi)
- **Yeterli kaynak kontrolü varsa kısa tedavi süreleri** önerilmekte (ort 7-10 gün) (yavaş klinik yanıt, drene edilemeyen enfeksiyon odağı, fungal enfeksiyon, nötropeni, immunosupresyon varsa daha uzun olabilir)

De-eskalasyon

- Etken patojen ve duyarlılık sonuçları belli olduğunda gereksiz antibiyotikleri kes
- Duyarlıysa dar spektrumlu antibiyotiğe geç
- De-eskalasyonu **olabilecek en kısa sürede** yap (hızlı tanısal tetkikler bunu hızlandırabilir)
- Gereksiz antimikrobiyal tedaviye devam etmenin riskleri göz önüne alındığında, **kültürler negatif olsa bile** yeterli klinik iyileşme varsa antimikrobiyallerin dikkatli bir şekilde azaltılması önerilir.
- İnfeksiyon dışlandıysa tüm antimikrobiyalleri erkenden sonlandır
- **Çalışmaların çoğu gözlemsel** (kısa dönem mortalitede azalma, hastane yatış süresinde azalma, daha az maliyet, antimikrobiyal direnç riskinde azalma, daha az toksisite ve yan etki...)

1. Tabah A, Bassetti M, Kollef MH et al (2020) Intensive Care Med 46(2):245–265
2. Leone M, Bechis C, Baumstarck K et al (2014) Intensive Care Med 40(10):1399–1408
3. Tabah A, Cotta MO, Garnacho-Montero J et al (2016) Clin Infect Dis 62(8):1009–1017
4. De Bus L, Depuydt P, Steen J, et al (2020) Intensive Care Med 46(7):1404–1417

Tedavi süresi: yeterli kaynak kontrolü varsa daha kısa tedavi süresi

Table 4 Planned duration of empirical antimicrobial therapy in RCTs of shorter versus longer duration of therapy according to clinical syndrome

Population/syndrome	RCT/systematic review (data extracted from)		Shorter duration	Longer duration	Outcomes
Pneumonia	[301]	Capellier (2012)	8 days	15 days	No difference
	[301, 302]	Chastre (2003)	8 days	15 days	No difference
	[302]	El Moussaoui (2006)	3 days	8 days	No difference
	[301–303]	Fekih Hassen (2009)	7 days	10 days	No difference
	[302, 303]	File (2007)	5 days	7 days	No difference
	[302, 303]	Kollef (2012)	7 days	10 days	No difference
	[302, 303]	Leophonte (2002)	5 days	10 days	No difference
	[301]	Medina (2007)	8 days	12 days	No difference
	[302, 303]	Siegel (1999)	7 days	10 days	No difference
	[302, 303]	Tellier (2004)	5 days	7 days	No difference
Bacteremia	[302]	Chaudhry (2000)	5 days	10 days	No difference
	[302]	Runyon (1991)	5 days	10 days	No difference
	[304]	Yahav (2018)	7 days	14 days	No difference
Intra-abdominal infection	[305]	Montravers (2018)	8 days	15 days	No difference
	[293]	Sawyer (2015)	Max. 5 days	Max. 10 days	No difference
Urinary tract infection	[290]	Peterson (2008)	5 days	10 days	No difference

Yalnızca sepsis ve septik şoklu kritik hastalarda yapılan çalışma sayısı az (kanıt düzeyi düşük)

Prokalsitoninin rolü

Biomarkers to start antibiotics

Recommendation

16. For adults with suspected sepsis or septic shock, we **suggest against** using procalcitonin plus clinical evaluation to decide when to start antimicrobials, as compared to clinical evaluation alone

Weak recommendation, very low quality of evidence

Biomarkers to discontinue antibiotics

Recommendation

31. For adults with an initial diagnosis of sepsis or septic shock and adequate source control where optimal duration of therapy is unclear, we **suggest** using procalcitonin AND clinical evaluation to decide when to discontinue antimicrobials over clinical evaluation alone

Weak recommendation, low quality of evidence

- Antimikrobiyallere ne zaman başlanacağına karar vermek için; prokalsitonin kullanılması önerilmez. (Zayıf öneri, çok düşük kanıt kalitesi)
- Yeterli kaynak kontrolü yapılan ve optimal tedavi süresi belirsiz olan yetişkinlerde **antimikrobiyal tedavinin sonlandırılmasında prokalsitonin ve klinik değerlendirmenin birlikte** kullanılması önerilir. (Zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi)

Oral switch vs. continued intravenous antibiotic therapy in patients with bacteraemia and sepsis: a systematic review and meta-analysis

Qinyuan Li¹, Qi Zhou², Jiangbo Fan³, Siyuan Huang³, Yaolong Chen⁴, Fujian Song⁵, Zhou Fu¹,

- 6 RKÇ ve 10 adjusted cohort
- 6 RKÇ: Oral antibiyotik geçişi, IV tedaviye non-inferior (n = 529; OR: 0.89; %95 GA: 0.54–1.48)
- 5 kohort: tedavi başarısızlığında fark yok (n = 929; OR 0.60; 95% CI: 0.29-1.72)
- Hastanede kalış süresinde azalma (ortalama fark: –5.19 gün)
- Sonuç: Oral antibiyotiklere erken geçiş, bakteriyemi ve sepsis için sürekli IV antibiyotik tedavisine göre daha az etkili değil

Özet

