



Kısa Sureli Antibiyotik Tedavileri ve De-eskalasyon Stratejileri

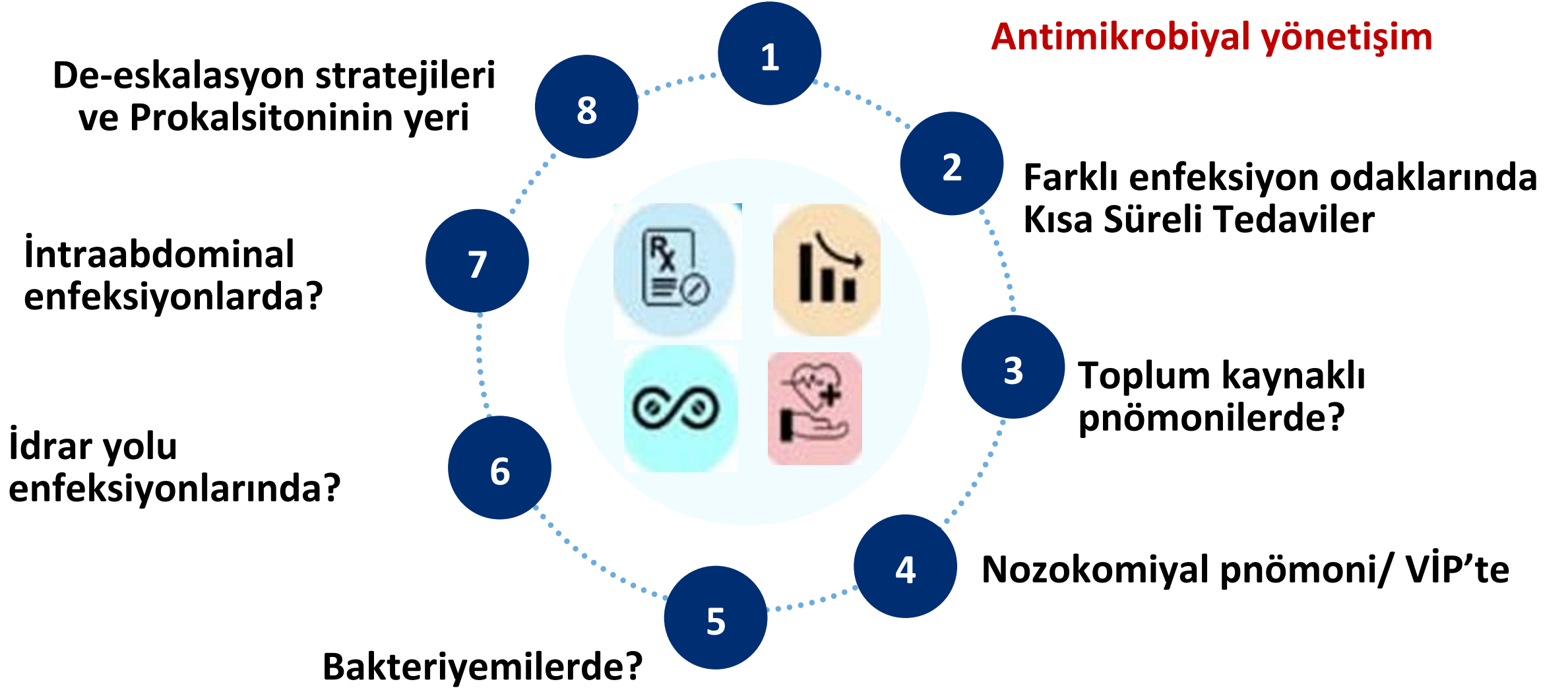
Dr. Aliye Bařtuę

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD

Ankara Őehir Hastanesi

aliye.bastug@sbu.edu.tr

Sunum Planı



GLOBAL ACTION PLAN
ON ANTIMICROBIAL
RESISTANCE



- 1) Improve awareness and understanding of AMR through effective communication, education and training
- 2) Strengthen knowledge through surveillance and research
- 3) Reduce the incidence of infection
- 4) Optimize the use of antimicrobial medicines in human and animal health
- 5) Develop the economic case for sustainable investment (in AMR)

Hepimiz Antimikrobiyal Bekçisi Olmalıyız!!!!

Microbiology guides therapy wherever possible

Indications should be evidence based

Narrowest spectrum required

Dosage appropriate to the site and type of infection

Minimise duration of therapy

Ensure monotherapy in most cases

Antimicrobial stewardship interventions: a practical guide



**World Health
Organization**

REGIONAL OFFICE FOR
Europe



Interventions **prior to** or **at the time** of prescription

● Clinician education

● Patient and public education

● Institution-specific guidelines for the management of common infections

● Cumulative antibiograms

● Prior authorization of restricted antimicrobials

● De-labeling of spurious antibiotic allergies



Interventions **after** prescription

● Prospective audit and feedback

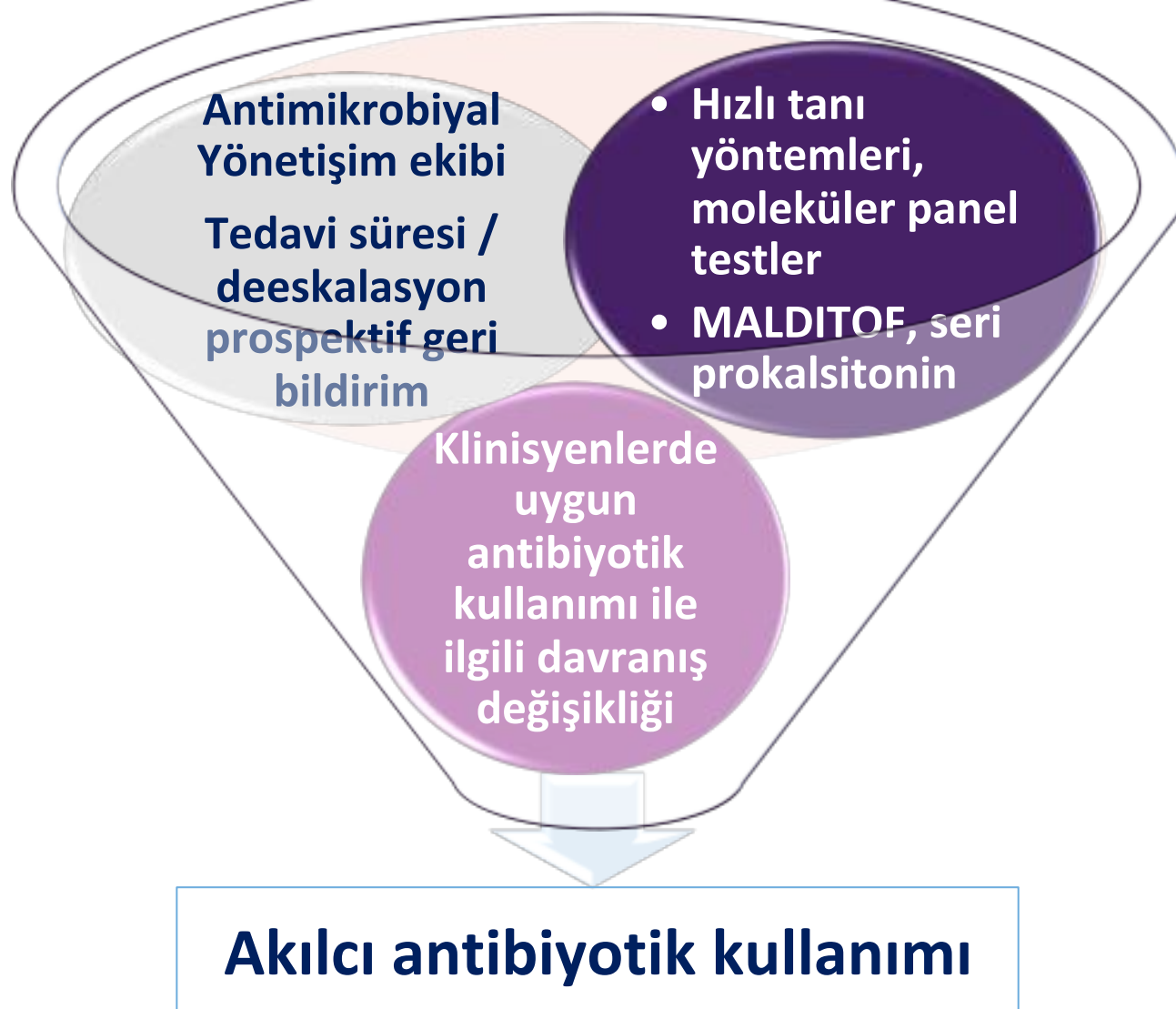
● Self-directed antibiotic reassessments by prescribing clinicians (antibiotic timeouts)

● Antibiotic dose optimization

● Antibiotic duration

Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America

Tamar F. Barlam,^{1,*} Sara E. Cosgrove,^{2,*} Lilian M. Abbo,³ Conan MacDougall,⁴ Audrey N. Schuetz,⁵ Edward J. Septimus,⁶ Arjun Srinivasan,⁷ Timothy H. Dellit,⁸ Yagve T. Falck-Ytter,⁹ Neil O. Fishman,¹⁰ Cindy W. Hamilton,¹¹ Timothy C. Jenkins,¹² Pamela A. Lipsett,¹³ Preeti N. Malani,¹⁴ Larissa S. May,¹⁵





Uygun antibiyotik tedavisi



Endikasyon?

Bakteriyel/ viral enfeksiyon?
Kolonizasyon?
İnflamasyon?
Mikrobiyolojik testler?



Tedavi

Ciddi hastalık?
Ampirik tedavi?
Olası patojenler?
Komorbidite/allerji?



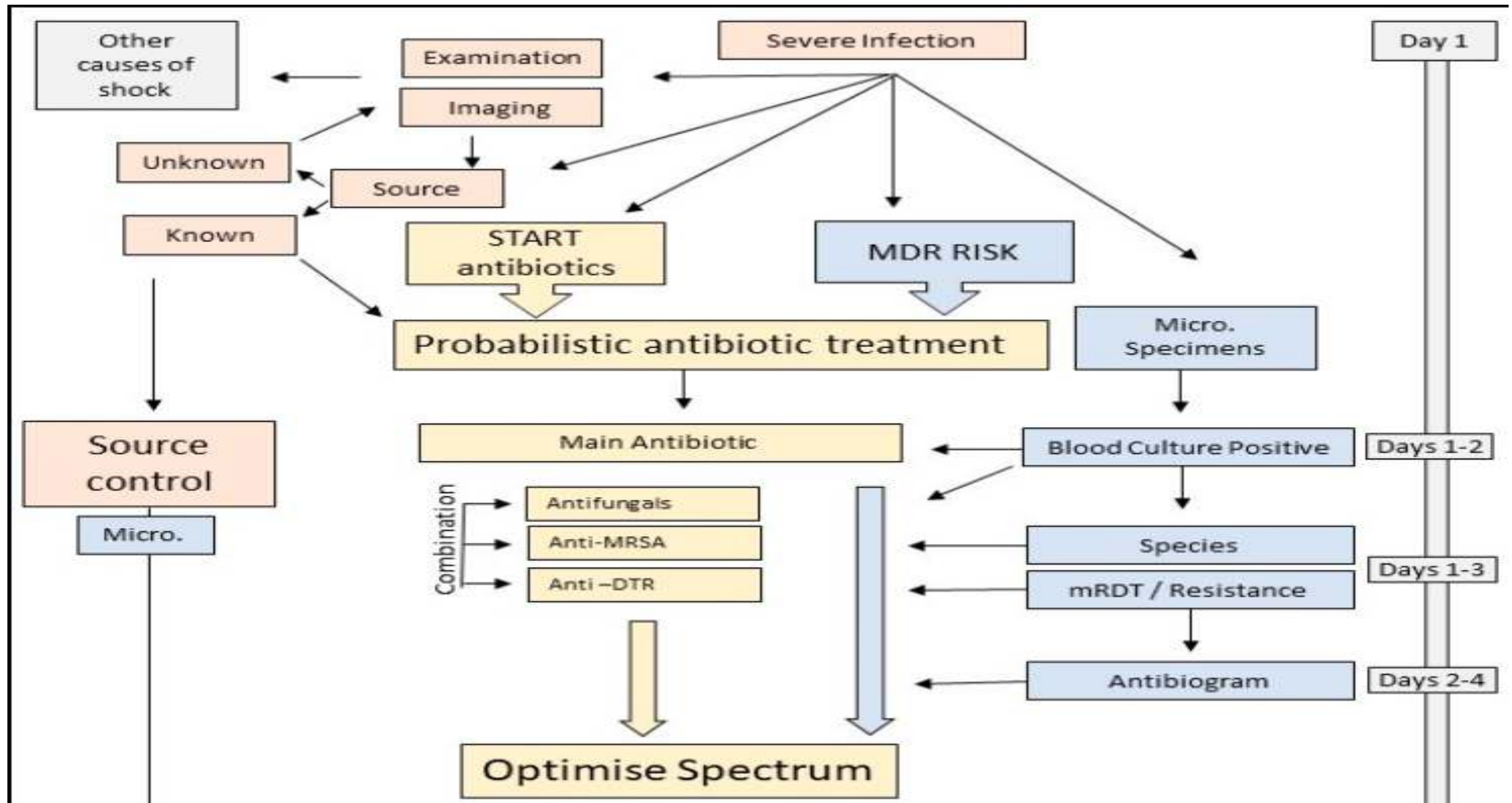
Tedavi Optimizasyonu

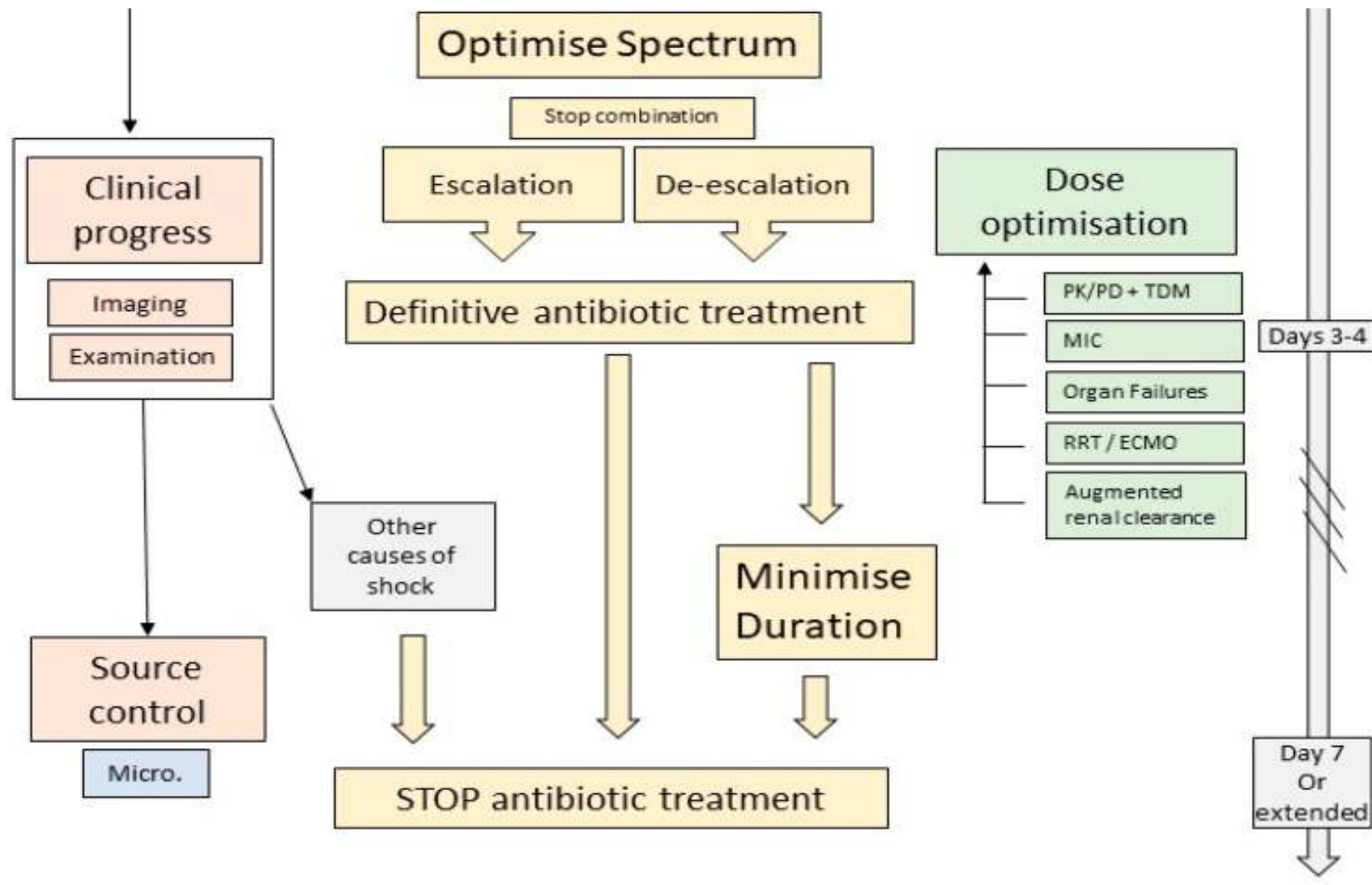
Endikasyon doğru mu?
Antibiyotik uygunluğu?
Kültür sonuçları?
De-eskalasyon?,oral tdv?



Tedavi Süresi

Kesilebilir mi?
Kısa süreli tedavi?





Tedavi Süresi?

Kısa süreli tedavi

Tedavi Süresi

Uzun süreli tedavi

Her bir gün ek antibiyotik tedavisi

- ✓ Yan etki riskinde % 4
- ✓ Direnç riskinde % 3





Published in final edited form as:

Ann Intern Med. 2019 August 06; 171(3): 210–211. doi:10.7326/M19-1509.

Duration of Antibiotic Therapy: Shorter Is Better

Brad Spellberg, MD,

Los Angeles County-University of Southern California Medical Center, Los Angeles, California

The New Antibiotic Mantra—“Shorter Is Better”

Brad Spellberg, MD



JAC - Antimicrobial Resistance

Education and research in antimicrobial stewardship and resistance

Clinical Infectious Diseases

[Clin Infect Dis. 2019 Nov 1; 69\(9\): 1476–1479.](#)

Short-course Antibiotic Therapy—Replacing Constantine Units With “Shorter Is Better”

Noah Wald-Dickler and Brad Spellberg

Antibiotic use in sepsis: is shorter better?



HHS Public Access

Author manuscript

Ann Intern Med. Author manuscript; available in PMC 2020 February 06.

Published in final edited form as:

Ann Intern Med. 2019 August 06; 171(3): 210–211. doi:10.7326/M19-1509.

Duration of Antibiotic Therapy: Shorter Is Better

Brad Spellberg, MD,

Los Angeles County-University of Southern California Medical Center, Los Angeles, California

Son yıllarda kısa vs uzun süreli tedavileri karşılaştıran:

✓ Toplum kökenli ve nozoko

✓ KOAH alevlenmesi, sinüzit

✓ Komplike üriner ve intraabdominal enfeksiyonlar

✓ GNB bakteriyemi, akut bakteriyel deri enfeksiyonları

✓ Osteomyelit, septik artrit ve hatta nötroopenik ateş ile ilgili **>45 RKÇ**

Tüm RKÇ'lerde ve bunların 2 meta-analizinde;

✓ ETKİNLİK FARKI YOK

Published in final edited form as:

Ann Intern Med. 2019 August 06; 171(3): 210–211. doi:10.7326/M19-1509.

Duration of Antibiotic Therapy **Shorter Is Better**

Brad
Los A

Char ✓ Kısa süreli tedaviye geçiş için yapılan ilk çağrıdan bu yana on yılı
is ba aşkın bir süredir yapılan onlarca RKÇ sunduğu bilgiler ışığında,
our üzerinde çalışılan hastalıklar için bu öneriyi klinik pratiğe
tradi uyarlamamanın ve mantrayı benimsemenin zamanı geldi!!

RCT ✓ **"Kısa süreli AB tedavisi daha iyidir"**

"shorter is better."

Last updated March 7, 2022, and posted online at <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/>. Please check website for most updated version of this guidance.

Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-*P. aeruginosa*)

Duration of Therapy

Recommendations on durations of therapy are not provided, but clinicians are advised that the duration of therapy should not differ for infections caused by organisms with resistant phenotypes compared to infections caused by more susceptible phenotypes.

- ✓ **Direnç durumuna bakılmaksızın BENZER tedavi süresi önerisi mevcut!!!**
- ✓ **Konak immün durumu, kaynak kontrolü ve tedavi yanıtı tedavi süresini etkileyen faktörler!!!**

Short-course Antibiotic Therapy—Replacing Constantine Units With “Shorter Is Better”

Table 1. Diseases for Which Short-course Antibiotic Therapy Has Been Found to Be Equally Effective to Longer Traditional Courses of Therapy (With References)

Diagnosis	Short (d)	Long (d)	Result
Community-acquired pneumonia [6–14]	3 or 5	7, 8, or 10	Equal
Hospital-acquired/ventilator-associated pneumonia [15, 16]	7–8	14–15	Equal
Complicated urinary tract infections/pyelonephritis [17–22]	5 or 7	10 or 14	Equal
Complicated/postoperative intraabdominal infections [23, 24]	4 or 8	10 or 15	Equal
Gram-negative bacteremia [25]	7	14	Equal
Acute exacerbation of chronic bronchitis/chronic obstructive pulmonary disease (meta-analysis of 21 trials [26])	≤5	≥7	Equal
Acute bacterial skin and skin structure infections (cellulitis/major abscess) [27–29]	5–6	10	Equal
Chronic osteomyelitis [30]	42	84	Equal
Empiric neutropenic fever [31]	Afebrile and stable × 72 h	Afebrile and stable × 72 h and with absolute neutrophil count > 500 cells/μL	Equal

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



Çok sayıda Randomize kontrollü çalışmada kısa süreli tedavi önerileri mevcut!!!

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



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

Laura Evans^{1*}, Andrew Rhodes², Waleed Alhazzani³, Massimo Antonelli⁴, Craig M. Cooper⁵

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

Antimikrobiyal yönetim

1

Farklı enfeksiyon odaklarında Kısa Süreli Tedaviler

2

Toplum kaynaklı pnömonilerde?

3

Nozokomiyal pnömoni/ VIP'te

4

5

Bakteriyemilerde?

6

İdrar yolu enfeksiyonlarında?

7

İntraabdominal enfeksiyonlarda?

8

De-eskalasyon stratejileri ve Prokalsitoninin yeri



Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia

An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and
Infectious Diseases Society of America

**Question 15: In Outpatient and
Inpatient Adults with CAP Who Are
Improving, What Is the Appropriate
Duration of Antibiotic Treatment?**

Recommendation. We recommend that the
duration of antibiotic therapy should be
guided by a validated measure of clinical

Toplum kaynaklı pnömoni tedavisi

- ✓ **En az 5 gün**
- ✓ **Hasta stabil olana kadar**

- ✓ **Abse / ampiyem /*Burkholderia spp* vb nadir patojenler---> daha uzun tdv**
- ✓ **TKP'de etken MRSA / *P. aeruginosa* ise---> 7 gün tdv**

Ülkemizde kılavuz ne diyor ?



Erişkinlerde Toplumda Gelişen Pnömoniler Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu

2021

TGP Tedavi Süresi

TGP' de doğru tedavi süresini belirlemeye yönelik çok sınırlı bilimsel veri vardır. Sürenin belirlenmesinde temel ölçüt enfeksiyonun klinik bulgularıdır (öncelikle ateş). Fizik inceleme ve radyografi bulguları çok geç düzelir ve antibiyotik süresini belirlemede dikkate alınmamalıdır. Yalnızca, radyografide abse ya da plörezi gibi komplikasyonların saptanması tedavi süresinin uzamasını gerektirecektir. Toplam tedavi süresi 5 günden (dirençli enfeksiyonlarda 7 günden) kısa olmamak kaydıyla, antibiyotikler, ateş düştükten ve hasta klinik olarak stabil olduktan (vital bulgular, oral alım ve bilinç durumu tümüyle normale döndükten) sonra kesilebilir (59).

Systematic Review and Meta-analysis of the Efficacy of Short-Course Antibiotic Treatments for Community-Acquired Pneumonia in Adults

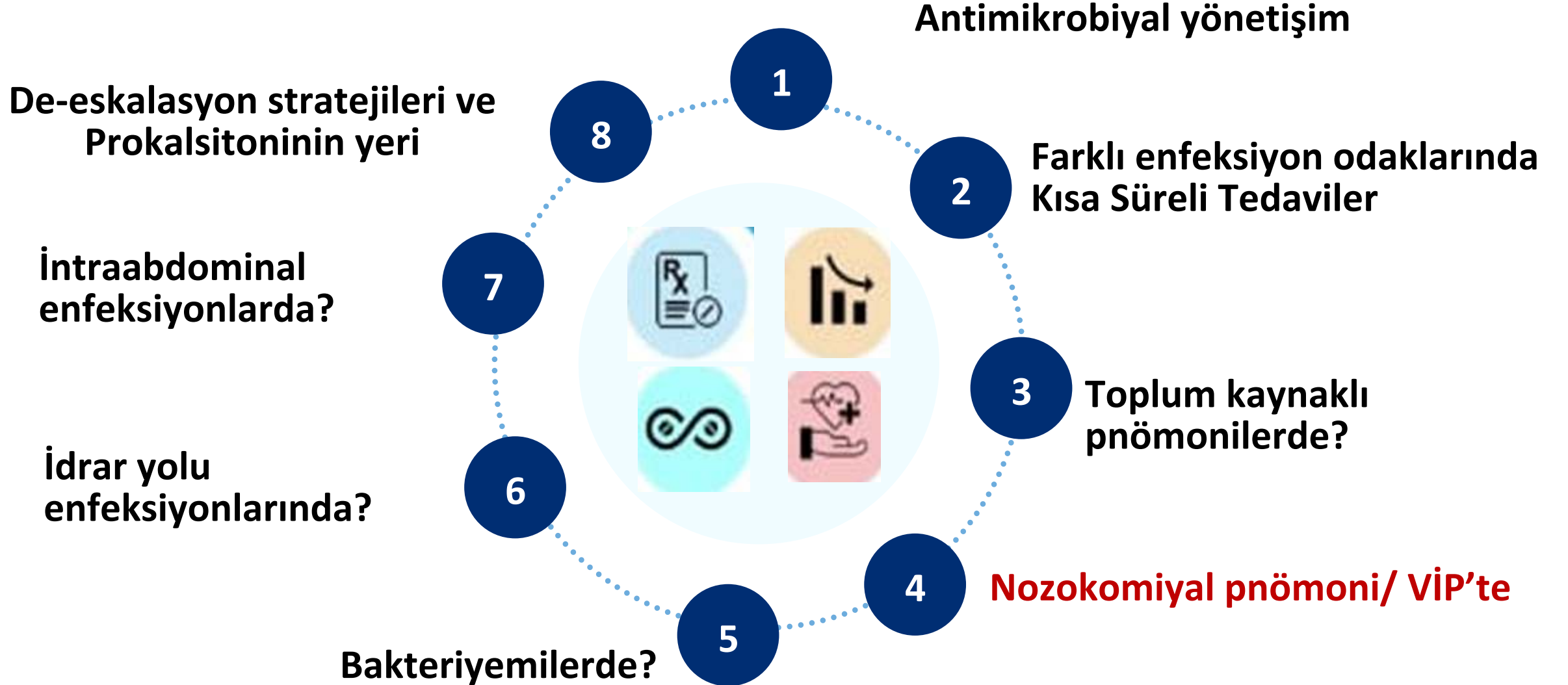
Giannoula S Tansarli¹, Eleftherios Mylonakis²

- ✓ **21 çalışma (19 RKÇ), 4861 TKP hastası**
- ✓ **≤ 6 gün vs ≥ 7 gün tdv**
- ✓ **Klinik kür ve relaps açısından FARK YOK**
- ✓ **Yan etki daha az**

Discontinuing β -lactam treatment after 3 days for patients with community-acquired pneumonia in non-critical care wards (PTC): a double-blind, randomised, placebo-controlled, non-inferiority trial

Lancet 2021; 397: 1195-203

- ✓ Fransa 16 merkez, 310 orta ağırlıkta/ hospitalize TKP hastası
- ✓ 3 gün AMC (3x1) vs 8 gün tdv
- ✓ Klinik kür, 30gün mortalite açısından **NON İNFERİOR**
(non inferiorite sınırı %10)
- ✓ Klinik stabilite sağlanan hastalarda 3 günde kesiliyor
- ✓ **immünsüpresifler, aspirasyon pnömonisi, komplike /sağlık bakım ilişkili pnömoniler dışlama kriteri**



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

Andre C. Kalil ✉, Mark L. Metersky, Michael Klompas, John Muscedere,

LENGTH OF THERAPY

XXI. Should Patients With VAP Receive 7 Days or 8–15 Days of Antibiotic Therapy?

XXII. What Is the Optimal Duration of Antibiotic Therapy for HAP (Non-VAP)?

Recommendation

- 1. For patients with ventilator-associated pneumonia (VAP) and hospital-acquired pneumonia (HAP), **7 gün tedavi** (güçlü öneri, orta derecede kanıt)
- ✓ **7 gün vs 8-15 gün klinik kür, rekürren pnömoni, mortalite BENZER**
- ✓ **Klinik, radyolojik ve laboratuvar parametrelerine bağlı daha kısa veya daha uzun tedavi gerekebilir**

se of low-

Ülkemizde kılavuz ne diyor ?



TÜRK TORAKS DERNEĞİ ERİŞKİNLERDE HASTANEDE GELİŞEN PNÖMONİ TANI VE TEDAVİ UZLAŞI RAPORU 2018

HGP Tedavi Süresi

Hem HGP hem de VIP'de; ATS/IDSA 2016 rehberi doğrultusunda, etkeni izole edilen ve antibiyotik direnç sorunu bulunmayan duyarlı patojenlerle gelişen enfeksiyonlarda önerilen optimal tedavi süresi ortalama 7 gündür. Burada belirleyici

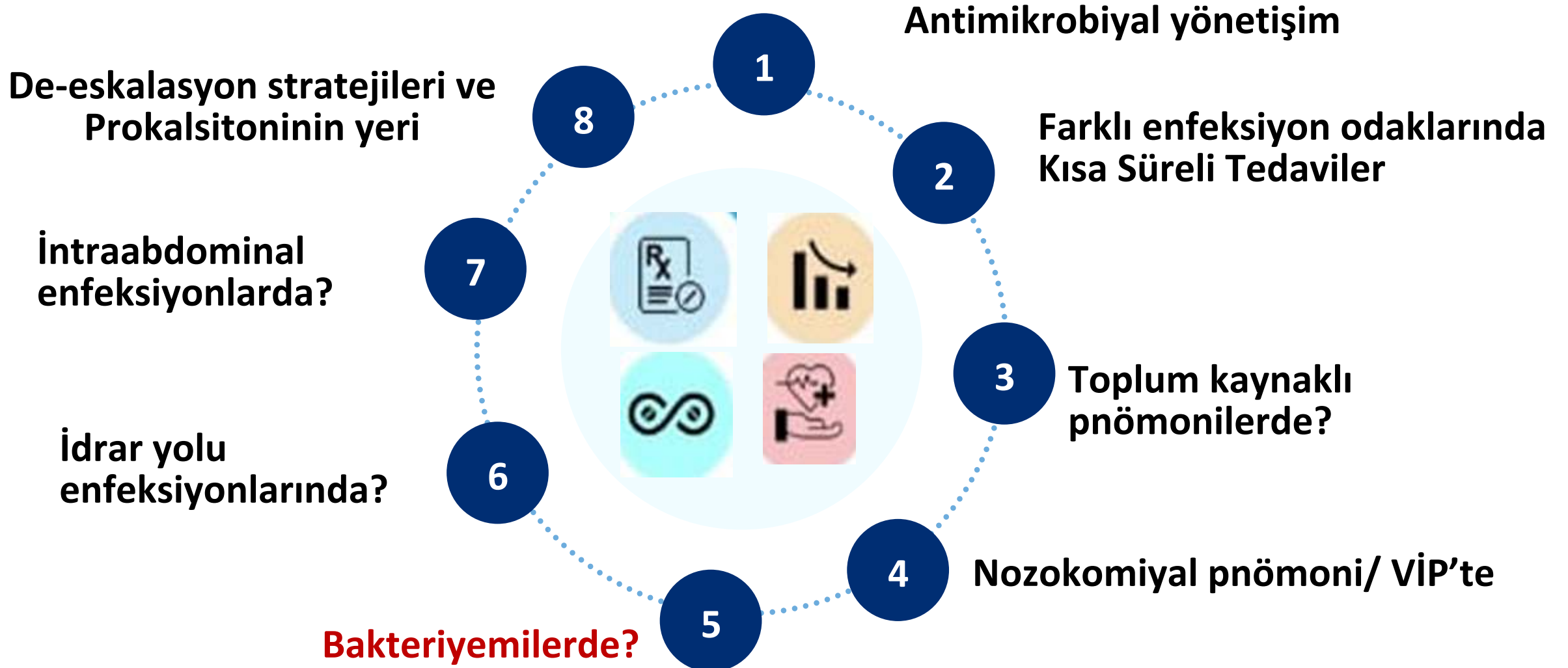
Hastanede gelişen pnömonide etken MRSA ise, önerilen optimal antibiyotik tedavi süresi 14 gündür. Benzer şekilde *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ve *Stenotrophomonas* spp. gibi nonfermentatif bakterilerin neden olduğu HGP'li hastalarda da tedavi süresi 14 güne uzatılabilir. Bu bakterilerin neden olduğu invazif enfeksiyonlar ile

Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults

- ✓ Mortalite, rekürren pnömoni, tedavi başarısızlığı, hastanede kalış ve MV süresi **BENZER**
- ✓ Kısa süreli tedavide MDR patojenlere bağlı rekürren VIP'te azalma
(%42.1 vs %62.3)
- ✓ **NF-GNB VIP'te** kısa süreli tedavi **rekürrense yol açabilir**
- ✓ **NF-GNB dışı etkenlere** bağlı VIP'te kısa süreli 7-8 gün tedavi önerilir

Impact of the duration of antibiotics on clinical events in patients with *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: study protocol for a randomized controlled study

- ✓ Fransa'da 34 YBÜ'de, *P. aeruginosa* VIP
- ✓ 8 gün vs 15 gün tdv
- ✓ 90-günlük mortalite ve YBÜ'de kalış sırasında rekürren enf **BENZER**
- ✓ **Kısa süreli tedavi ---> Uzun süreli tedavi kadar etkili**
- ✓ **Mortalite artışı ve rekürrens ile ilişkili değil**



A Systematic Review and Meta-analysis of Antibiotic Treatment Duration for Bacteremia Due to *Enterobacteriaceae*

Giannoula

ABSTRACT The duration of antibiotic therapy for bacteremia due to *Enterobacteriaceae* is not well defined. We sought to evaluate the clinical outcomes with shorter- versus longer-course treatment. We performed a systematic search of the PubMed

- ✓ 4 retrospektif ve 1 RCT, 2865 hasta
- ✓ *Enterobacteriaceae* bakteriyemisi
- ✓ ≤ 10 gün vs > 10 gün tedavi
- ✓ Klinik kür, 30 ve 90 günlük mortalitede fark yok
- ✓ 90 günlük relaps açısından fark yok

Seven Versus 14 Days of Antibiotic Therapy for Uncomplicated Gram-negative Bacteremia: A Noninferiority Randomized Controlled Trial

Dafna Yahav,^{1,2} Erica Franceschini,³ Fidi Koppel,⁴ Adi Turjeman,^{2,5} Tanya Babich,^{2,5} Roni Bitterman,⁴ Ami Neuberger,^{4,6} Nesrin Ghanem-Zoubi,⁴

- ✓ 604 hasta, 7 gün vs 14 gün tedavi
- ✓ %89.9 *Enterobacteriaceae* bakteriyemisi, %68 üriner kaynaklı
- ✓ %20.5 vs 18.1 ESBL, %6.1 vs %7.1 MDR non fermentatif
- ✓ %26.5 vs %31.9 hastane kaynaklı
- ✓ 90-günlük mortalite, relaps, komplikasyon, yeniden başvuru ve uzamış yatış açısından **fark yok**



Review

Use of Antimicrobials for Bloodstream Infections in the Intensive Care Unit, a Clinically Oriented Review

- ✓ **Persistan bakteriyemi; ≥ 2 gün uygun ant tdv rağmen bakteriyemi devamı**
- ✓ Kaynak kontrolü, septik metastatik odak tdv, mikrobiyolojik klirens ve klinik iyileşme sonrası antibiyotik tedavisinin 5-7 gün devamı
- ✓ Ampiyem (4-6 hafta), beyin apsesi (6-8 hafta)
- ✓ Eklem enfeksiyonları /endokardit (4-8 hafta)



Review

Use of Antimicrobials for Bloodstream Infections in the Intensive Care Unit, a Clinically Oriented Review

Uzun süre tedavi önerilen BSI etkenleri

- ✓ **Komplike olmayan *S. aureus* BSI; 14 gün**
- ✓ **Komplike olmayan kandidemi; (-) kan kx. sonrası 14 gün**
- ✓ **Tedavisi güç XDR patojenler; kaynak kontrolü, mikrobiyolojik klirens ve klinik iyileşme sonrası birkaç gün daha**
- ✓ **Ciddi immünsüpresyonu olanlarda *pseudomonas* enf 14 gün (Allojenik KHN)**



Epub 2020 Jun 21.

Short vs long-course antibiotic therapy in pyelonephritis: a comparison of systematic reviews and guidelines for the SIMI choosing wisely campaign

4 sistematik review; 10 RCT /1536 hasta

Results: We identified 4 systematic

- ✓ Rehber önerileri **Akut komplike olmayan piyelonefritte;**
- ✓ Hafif /orta şiddetli akut piyelonefritte **Kısa süreli tedaviler <7 gün, uzun süreli tedaviler kadar ETKİLİ**
- ✓ Kinolon: 5-7 gün **✓ Guidelines suggest longer courses for all antibiotic classes except for quinolones!!!**
- ✓ TMP-SMZ: 7-14 gün **✓ Guidelines should modify their recommendations to support treatment of ≤ 7 days in most cases of pyelonephritis**
- ✓ Oral sefalosporin: 7-14 gün
- ✓ Ciddi komplikasyonları olan hastalarda uzun süreli tedavi

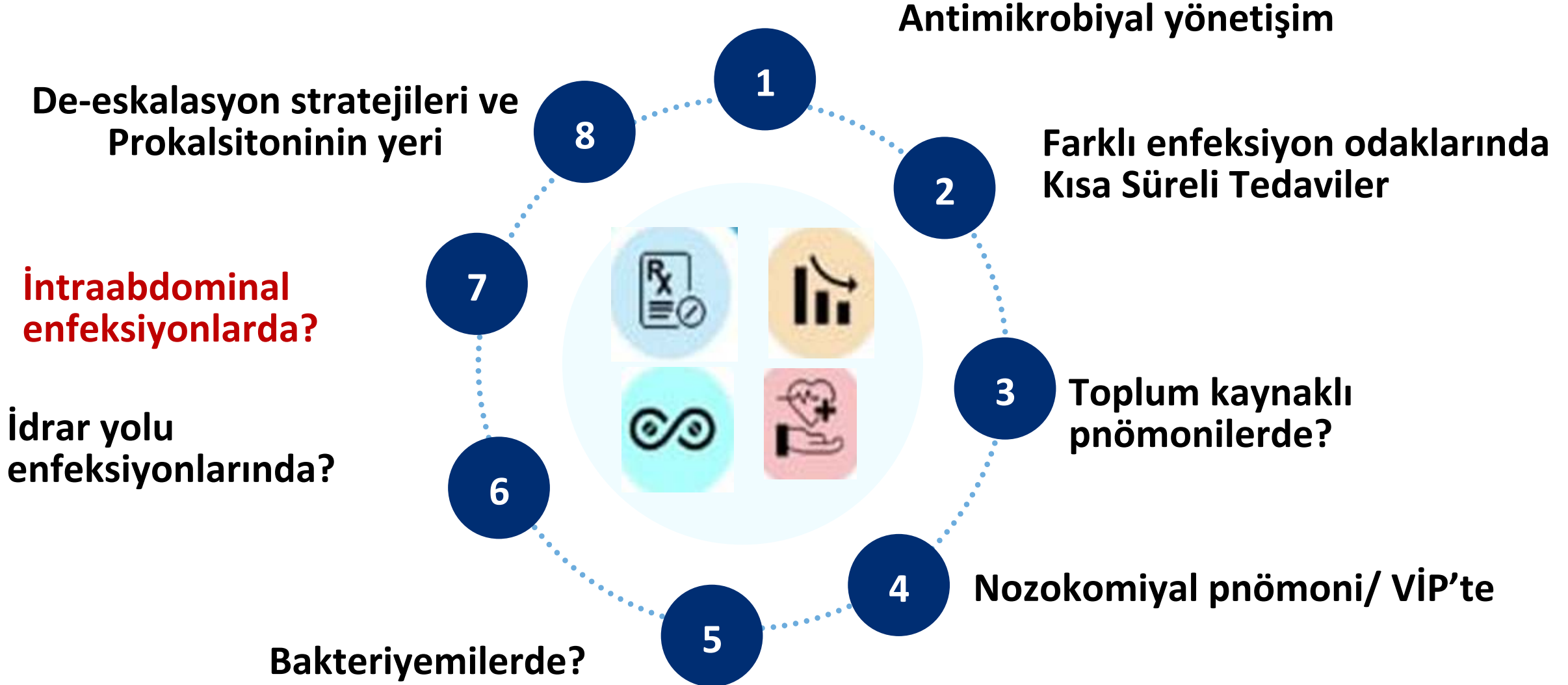
Last updated March 7, 2022, and posted online at <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/>. Please check website for most updated version of this guidance.

AMR Treatment Guidance

Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-

In this document the term complicated urinary tract infection (cUTI) refers to UTIs

- ✓ Genel olarak **komplike İYE için, pyelonefrit ile benzer ajanla, benzer tedavi süresi önerilir!!!**
- ✓ Kaynak kontrolü sağlandıysa (kateter çıkartıldı, staz yok ve kalıcı doubleJ vs çıkartıldıysa) **komplike İYE için komplike olmayan sistit ile BENZER ajanla benzer tedavi süresi düşünülebilir!!!**



REVIEW

Open Access



The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections

Massimo Sartelli^{1*}, Alain Chichom-Mefire², Francesco M. Labricciosa³, Timothy Hardcastle⁴, Fikri M. Abu-Zidan⁵,

In patients with uncomplicated IAI such as uncomplicated appendicitis and uncomplicated cholecystitis, where the source of infection is treated definitively, post-operative antibiotic therapy is not necessary (Recommendation 1A).

Komplike olmayan apandisit ve kolesistit vb IAI de;

✓ Yeterli kaynak kontrolü sağlandıysa post op antibiyotik tedavisi GEREKLİ DEĞİLDİR!!!

REVIEW

Open Access



The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections

In patients with complicated IAI undergoing an adequate source-control procedure, a short course of antibiotic therapy (3-5 d) is always recommended (Recommendation 1A).

Komplike IAI de;

- ✓ **Yeterli kaynak kontrolü sağlandıysa antibiyotik tedavisi 3-5 gün!!!**
- ✓ 5-7 gün tedaviye rağmen devam eden peritonit /sistemik hastalık bulguları varsa tanısal inceleme gerekli (1C)

Antimikrobiyal yönetim

De-eskalasyon stratejileri ve Prokalsitoninin yeri

İntraabdominal enfeksiyonlarda?

İdrar yolu enfeksiyonlarında?

Bakteriyemilerde?

Farklı enfeksiyon odaklarında Kısa Süreli Tedaviler

Toplum kaynaklı pnömonilerde?

Nozokomiyal pnömoni/ VIP'te



De-eskalasyon

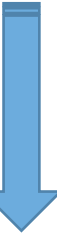
Ciddi Enfeksiyonlar
Ampirik geniş spektrumlu
antibiyotik tedavisi

Etken izolasyonu

Duyarlılığa göre spektrum
daraltılması
Monoterapiye geçilmesi

Hızlı, etkin tedavi
(morbidite / mortalite)

Antibiyotik seçici baskısını
Antibiyotik ilişkili direnci
Maliyet



1. DE-ESCA
by prescribe

De-eskalasyon?

2. DE-ESCA
according to

✓ Tedavi başlarken rehberlere göre; olası tanı /etken!, rasyonel başlanmalı

✓ Mikrobiyolojik test sonuçlarına göre 48 saat içinde tedavinin gözden geçirilmesi

3. DE-ESCA
according to
microbiolog
results +/-
after prescr

✓ Mümkün olan en etkin/ en dar spektrumlu /düşük maliyetli /yan etkisi düşük tedaviye geçilmesi

✓ Kombinasyon → monoterapi

✓ Spektrumun daraltılması

De-escalation is safe for sepsis and septic shock, and is associated with decreased mortality.⁷³



World Health
Organization



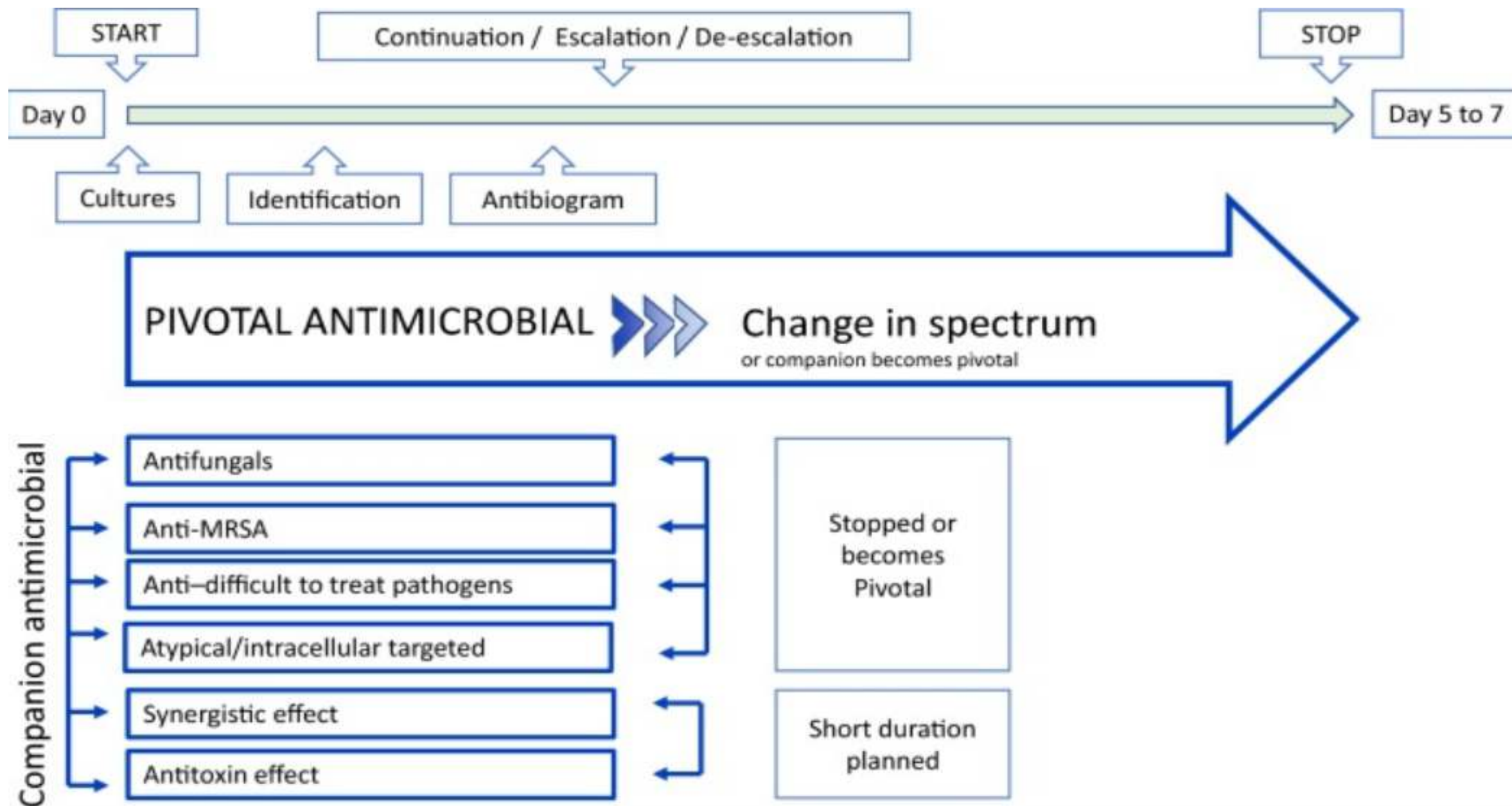
Antimicrobial de-escalation as part of antimicrobial stewardship in intensive care: no simple answers to simple questions—a viewpoint of experts

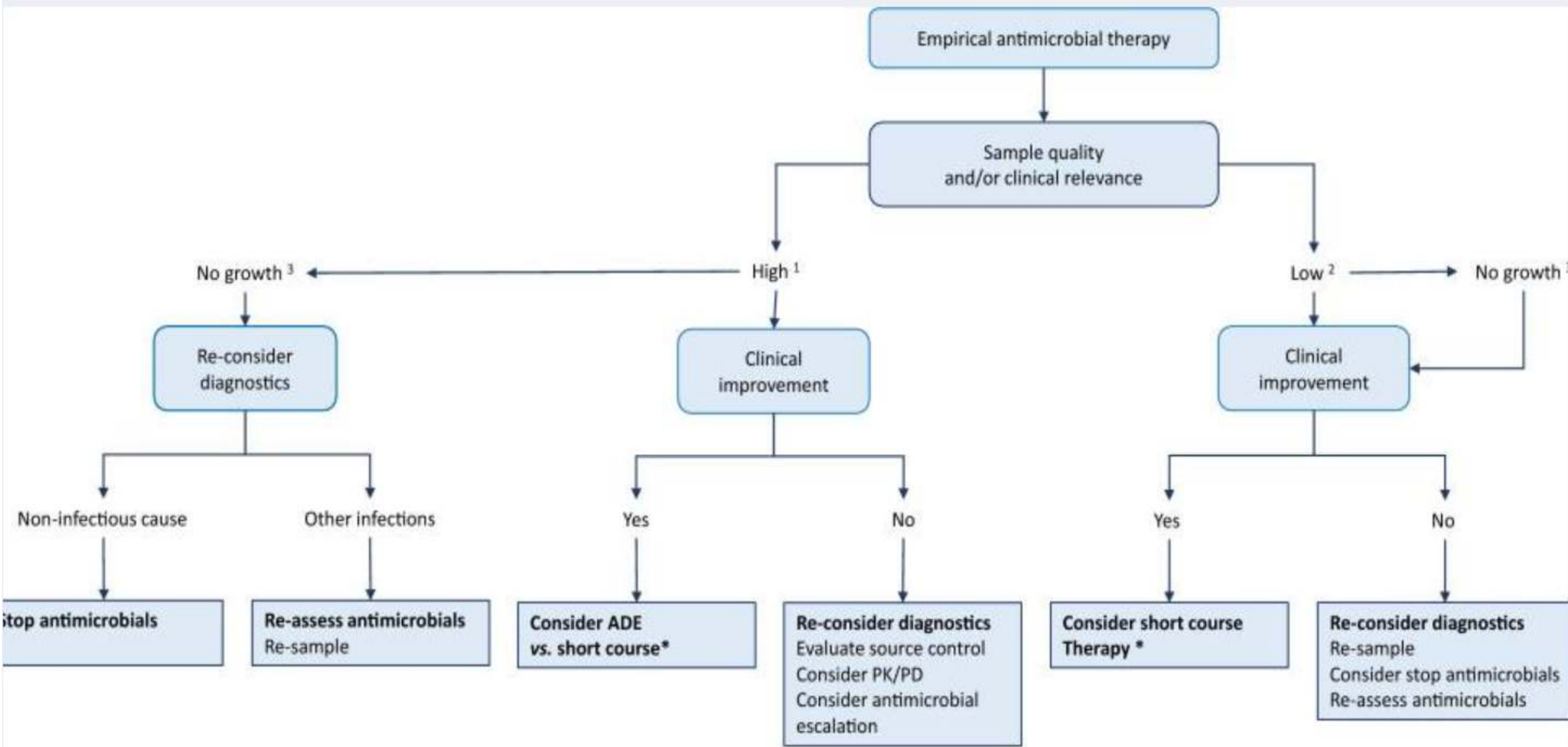
Ab

De-eskalasyon?

- Sıklıkla sepsis / YBÜ’de yatan geniş spektrumlu antibiyotik kullanan hastalarda, antimikrobiyal baskıyı azaltmak ve direnci önlemek için önerilir
- En uygun kullanım alanı; uzun süreli antibiyotik tedavisi gerektiren, mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyonu olan hastalar
- Uygun kültür örnekleri, hızlı tanısal testler ile desteklenmeli

subsequent ADE.





¹ High:
 Blood culture (pathogens not considered as colonization),
 Samples collected in an identified focus (computed tomography scan, surgery),
 Samples collected in a focus responding to all criteria used for the clinical definition of a given infection

De-eskalasyon Stratejileri?

Antimicrobial de-escalation in critically ill patients: a position statement from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) and European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Critically Ill Patients Study Group (ESGCIP)

Antimikrobiyal De-eskalasyon (ADE) Antimikrobiyal yönetim stratejisi

- Geniş spektrumlu antibiyotik maruziyetini azaltarak **direnci azaltmayı hedefliyor**
- ADE'nin direnç üzerine etkisini gösteren yüksek kaliteli çalışma yok...
- Çalışmalar arasında ADE tanımları heterojen
- YBÜ'de ADE uygulamaları ile ilgili kanıtlar (gözlemsel çalışmalar)

Table 1 Summary of recommendations on antimicrobial de-escalation in critically ill patients from the ESICM and ESCMID task force

Recommendations

Q1: What is the definition of antimicrobial de-escalation for critically ill patients receiving empirical antimicrobials for an infection?

De-eskalasyon Tanımı:

- ✓ Spektrumun daraltılması / ekolojik yan etkisi düşük ajana geçilmesi
- ✓ Kombinasyon tedavisindeki ajanlardan birinin kesilmesi
 - Kültürde saptanan patojene etkili olmayan ajanın kesilmesi
 - Belirli patojenlere yönelik sinerjik etki için başlanan kombine tdv → monoterapi
- ✓ **Enfeksiyonun dışlanması nedeniyle tedavinin erken kesilmesi DE-ESKALASYON**

OLARAK DEĞERLENDİRİLMEMELİDİR!!!

Tabah A et al. Antimicrobial de-escalation in critically ill patients: ESICM and ESCMID Critically Ill Patients Study Group (ESGCIP). Intensive Care Med. 2020 Feb;46(2):245-265

Q3: In critically ill patients receiving antimicrobials for an infection, what are the effects of antimicrobial de-escalation compared to no de-escalation on mortality and length of stay?

The ADE strategy is likely safe with regard to patients' outcomes. (Statement of fact; moderate quality of evidence.)

ADE mortalite ve yatış süresi? Kritik hastalarda hasta sonuçları üzerine etkisi güvenli

Q4: In critically ill patients receiving antimicrobials for an infection, what are the effects of antimicrobial de-escalation compared to no de-escalation on the total duration of antimicrobial therapy?

ADE is associated with a risk of increase in total duration of antimicrobial therapy. We recommend that ADE and duration of antimicrobial therapy are assessed separately but as part of the global stewardship strategy. (Statement of fact; low quality of evidence.)

Toplam tedavi süresi? Tdv süresinde artış riski ile ilişkili olabilir

Global AMY stratejisi olarak tedavi süresi ve ADE ayrı ayrı değerlendirilmelidir

Q5: In critically ill patients receiving antimicrobials for an infection, what are the effects of antimicrobial de-escalation compared to no de-escalation on the development of resistance to antimicrobials?

No recommendation can be made

Antimikrobiyal direnç üzerine etkisi? Öneride bulunmak için yeterli veri yok

Q6: In critically ill patients receiving antimicrobials for an infection, when is it recommended to perform de-escalation of the empirical antimicrobial regimen?

We recommend ADE is performed within 24 h of definitive culture results and antibiograms availability. (Strong recommendation; low quality of evidence.)

Ne zaman ADE? Kültür/antibiogram sonuçları sonrası 24 saat içinde!!


Q7: In critically ill patients receiving antimicrobials for an infection, are recommendations for or against antimicrobial de-escalation different for certain bacterial pathogens? For which?

Recommendations for or against ADE are similar for all bacterial pathogens except for difficult-to-treat pathogens in patients with a high risk of death. (Moderate recommendation, low quality of evidence.)

Etkene göre farklı ADE stratejileri? Mortalite riski yüksek hastalardaki tedavisi güç patojen enfeksiyonları dışında tüm patojenler için benzer

Review

Use of Antimicrobials for Bloodstream Infections in the Intensive Care Unit, a Clinically Oriented Review

Alexis Tabah ^{1,2,3,*}, Jeffrey Lipman ^{3,4,5} , François Barbier ⁶, Niccolò Buetti ^{7,8}, Jean-François Timsit ^{7,9} and on behalf of the ESCMID Study Group for Infections in Critically Ill Patients—ESGCIP [†]

Carbapenem-Resistant Enterobacterales

For CRE strains that are susceptible to BL/BLIs, there is no indication to add a second antibiotic as part of combination therapy, and if one was started, we suggest ADE [30]. A recent propensity-matched cohort study of 577 patients with KPC-producing *K. pneumoniae* (KPC-Kp) treated with CAZ-AVI combination therapy did not show benefit versus CAZ-AVI monotherapy [41]. This contrasts with studies published before the advent of the new generation of BL/BLIs. The INCREMENT cohort showed in the high-mortality risk strata of patients with CRE-BSIs an independent association between combination therapy and a lower risk of death [48]. When antibiotics such as polymyxin and tigecycline are used as pivotal antibiotics, combination therapy remains advised [30,48].

Last updated March 7, 2022, and posted online at <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/>. Please check website for most updated version of this guidance.

Question 9: What is the role of combination antibiotic therapy for the treatment of infections caused by CRE?

Recommendation: Combination antibiotic therapy (i.e., the use of a β -lactam agent in combination with an aminoglycoside, fluoroquinolone, or polymyxin) is not routinely recommended for the treatment of infections caused by CRE.

Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*

This pathogen remains one of the few indications in which it may be indicated to continue combination therapy for the duration of the treatment or at least until clinical improvement [36]. Combinations should include in vitro active drugs, where available. Given the paucity of treatment options, multiple combinations have been tested. A multi-centre RCT compared colistin alone or combined with meropenem (both administered at high doses) and found no difference in terms of clinical failure or 28-day mortality [51], not supporting the addition of meropenem to colistin for CRAB. Sulbactam has specific intrinsic antibiotic activity against *Acinetobacter* sp. For susceptible isolates, ampicillin–sulbactam is the preferred choice as the pivotal antibiotic of a combination regimen [52]. These

Last updated March 30, 2022, and posted online at <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance-2.0/>. Please check website for most updated version of this guidance.

IDSA 2022 AMR Rehberi de orta /ciddi CRAB enfeksiyonlarında ampicilin sulbaktam ile kombinasyon tedavisi öneriyor!!

Q8: In critically ill patients receiving antifungal agents for invasive candidiasis, does the panel recommend antifungal de-escalation compared to no de-escalation?

We recommend ADE of antifungal agents after clinical and microbiological resolution of invasive candidiasis when the pathogens are susceptible to azole antifungal agents. (Strong recommendation; low-quality evidence.)

Antifungal ADE stratejileri? İnvaziv kandidiyaziste azol duyarlı ise klinik ve mikrobiyolojik rezolüsyon sonrası ADE önerilir

Q9: In critically ill patients receiving antimicrobials for a culture-negative infection, does the panel recommend antimicrobial de-escalation compared to no de-escalation?

We recommend that consideration is given to alternate non-infectious diagnosis and stopping all or part of the antibiotic regimen

Kültür (-) enfeksiyonlarda ADE? Non-enfeksiyöz nedenler araştırılarak tüm antibiyotiklerin kesilmesi değerlendirilmeli

Q10: In neutropenic critically ill patients, does the panel recommend antimicrobial de-escalation compared to no de-escalation?

We suggest ADE can be applied in neutropenic critically ill patients. (Moderate recommendation, low quality of evidence.)

Nötropenik hastalarda ADE? nötropenik hastalarda da uygulanabilir

Q11: Are recommendations for or against antimicrobial de-escalation different depending on the source of infection?

We suggest that ADE can be applied in all sources of infection. (Weak recommendation; low quality of evidence.)

ADE kararında enfeksiyon odağı? Tüm enfeksiyonlarda ADE uygulanabilir

Q12: In critically ill patients receiving antimicrobials, does the panel recommend the use of biomarkers when considering antimicrobial de-escalation?

No recommendation can be made

ADE kararında biyomarker? Öneride bulunmak için yeterli veri yok

De-eskalasyon Yapabiliyor muyuz?

Enfeksiyon odağına göre de-eskalasyon sıklığı?

Toplum kaynaklı pnömonide %11-63

-Mortalite ve yatış süresi üzerine etkisi yok

Hastane kaynaklı ve ventilatör ilişkili pnömonide %22-74

- Klinik sonuçları etkilemeksizin antibiyotik kullanımında 

Enfeksiyon odağına göre de-eskalasyon sıklığı?

Kan dolaşımı enfeksiyonlarında %39 - 67

-Toplum kaynaklı patojenlere bağlı KDE'de güvenli, mortalite ve tedavi başarısızlığı ↓

İntraabdominal enfeksiyonlarda %53

- Klinik sonuçlar üzerine olumsuz etkisi yok

De-eskalasyon kararımızı etkileyen faktörler?

De-eskalasyonu etkileyen faktörler?

Antimikrobiyal yönetim programı varlığı

Mikrobiyolojik dokümantasyon

Örnek kalitesi

Kültür sonuçlandığında klinik düzelme varlığı



Hastalık ciddiyeti, uygunsuz ampirik tedavi

İntraabdominal enfeksiyonlar (polimikrobiyal ?)

Non-fermenter Gram (-) basil /MDR patojen varlığı

MDR kolonizasyonu



De-eskalasyon etkinlik ve güvenlik verileri?



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

International Journal of Infectious Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijid



Is de-escalation of antimicrobials effective? A systematic review and meta-analysis



Goh Ohji ^a, Asako Doi ^b, Shungo Yamamoto ^a, Kentaro Iwata ^{a,*}

✓ De-eskalasyon tedavisinin hastane mortalitesi ve 30 günlük mortalite üzerine etkisi

✓ 23 çalışma (RKÇ + gözlemsel çalışmalar)

✓ Çalışmaların kalitesi çok yüksek değil

✓ De-eskalasyon enfeksiyonların büyük çoğunluğu için etkin ve güvenli

✓ Mortalite benzer, bazı çalışmalarda de-eskalasyon kolunda survival daha iyi

a
b
A
A
R
R
A
C
A
K
D
S
M

Antimicrobial De-Escalation in the ICU: From Recommendations to Level of Evidence

Ines Lakbar · Jan J. De Waele · Alexis Tabah · Sharon Einav ·

Amaç: de-eskalasyonun mortalite, süper enfeksiyon ve tedavi süresi üzerine etkisinin değerlendirilmesi

- ✓ ADE güvenli olduğuna dair kanıtlar mevcut
- ✓ ADE'nin direnç gelişimi üzerine etkisi ile ilgili net birşey söylenemez
- ✓ **Uzun süreli tedavi gereken hastalarda ADE yapılmalı, kısa süreli tedavi gereken (5-7 gün) hastalarda ADE ihtiyacı değerlendirilmeli**

Key Summary Points

Antibiotic de-escalation (ADE) was first implemented to reduce exposition to broad-spectrum antibiotics in the ICU. It is now part of the antimicrobial stewardship and is recommended in international guidelines.

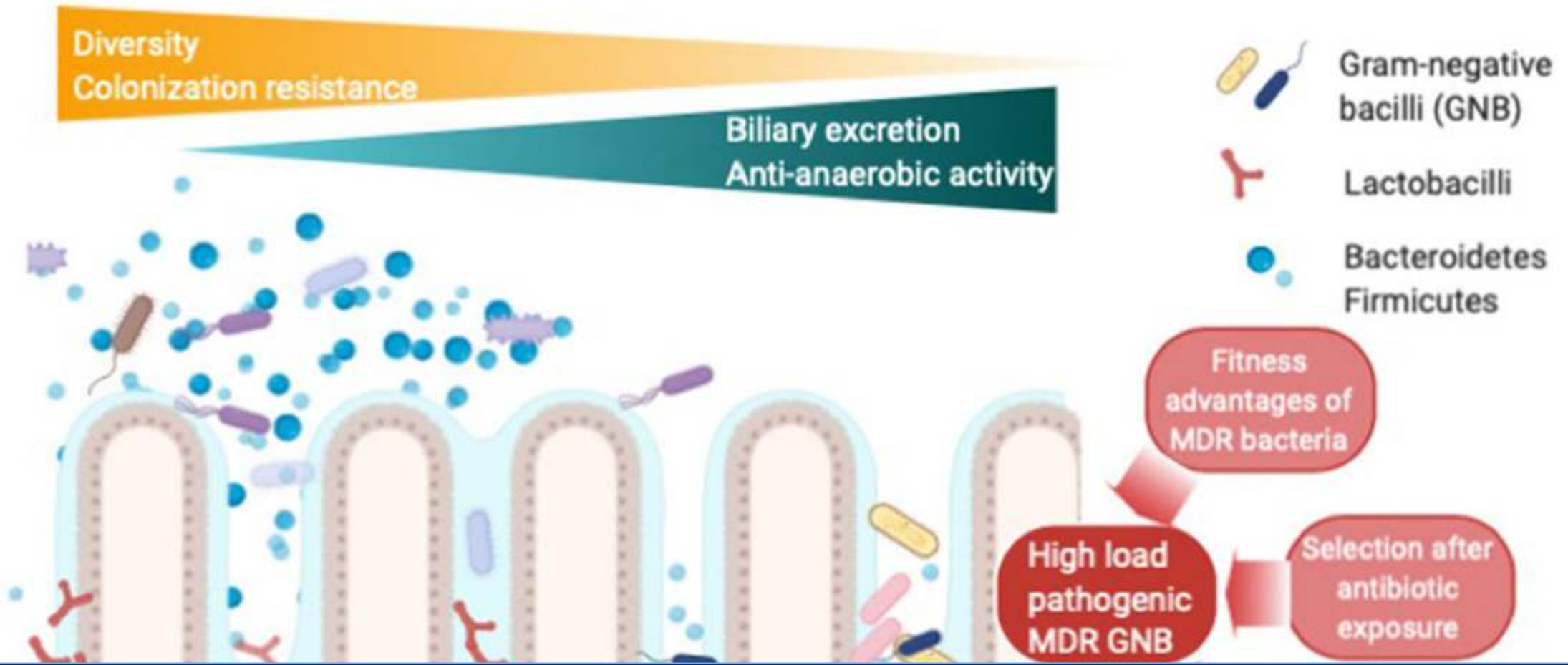
This systematic review aimed to evaluate the level of evidence regarding the safety of ADE (mortality, superinfections and duration of antimicrobial therapy) and the emergence of antibiotic resistance.

Data related to safety showed with a low evidence level to support the safety of ADE. No conclusion can be drawn on the level of resistance after de-escalation.

The reviewers recommend de-escalating antimicrobial treatment in patients requiring long-term antibiotic therapy and discussing the need for de-escalation for patients requiring short-term treatments.

EPIDEMIOLOGICAL PERSPECTIVE: DE-ESCALATION AND EMERGENCE OF ANTIBIOTIC RESISTANCE

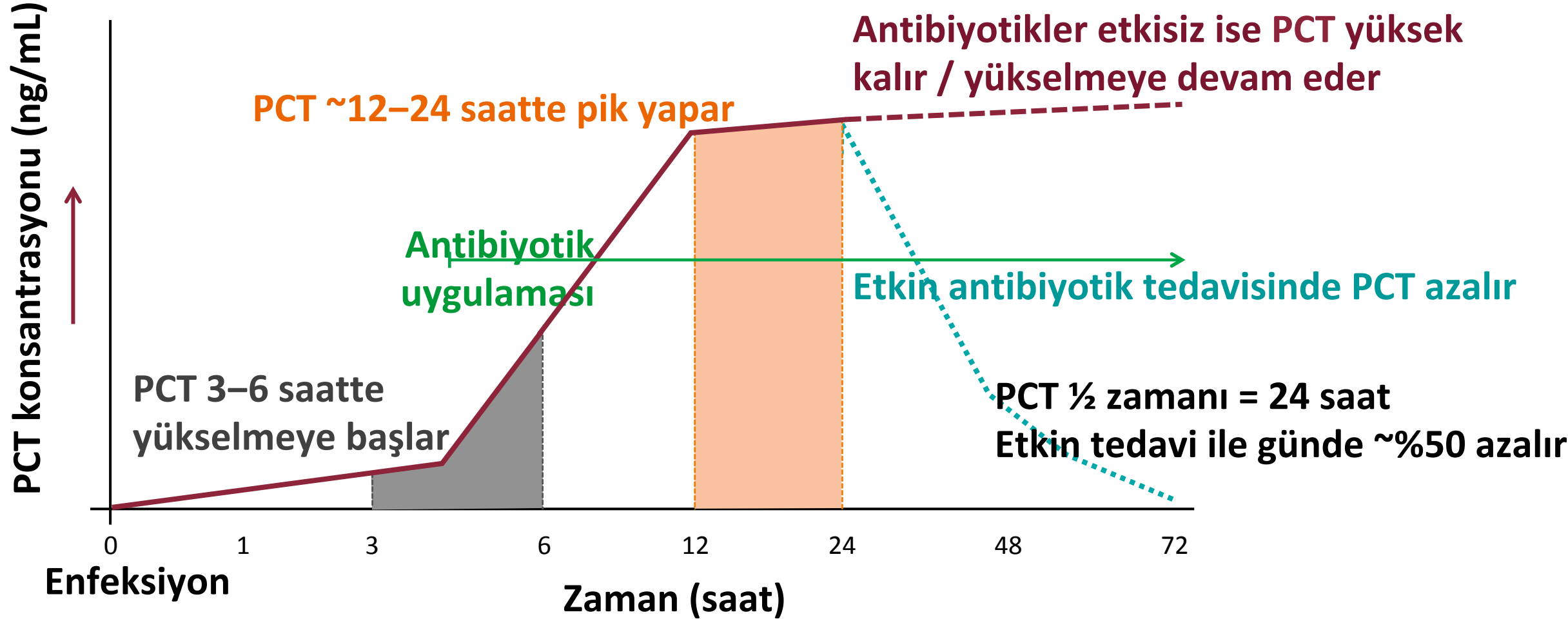
- ✓ Güçlü kanıtların olmaması nedeniyle kuvvetli öneride bulunmak zor
 - ✓ Global antimikrobiyal yönetim programlarında belirtilen stratejilere uyularak ADE yapıldığında çoğu hasta için uygun
 - ✓ Antimikrobiyal maruziyet sonrası 1-3 gün içinde direnç geliştiğini gösteren çalışmalar mevcut (ADE direnci önleyebilir mi?)
- Tedavi başlarken rehberlere göre; olası tanı /etken!, rasyonel başlanmalı
 - Mümkün olan en etkin/ en dar spektrumlu /düşük maliyetli /yan etkisi düşük tedaviye başlanmalı



- Safra ile atılan
- Anaerop etkinliđi olan
- GIS'te biriken antibiyotiklerin mikrobiyota üzerine olumsuz etkisi daha fazla !!!!

Antimikrobiyal Yönetimde PCT Rolü?

Seri PCT ölçümü antibiyotik yönetişimine katkı sağlar!!!



Olası / Konfirme ASYE / Sepsis hastalarında antibiyotik kararında PCT kullanımı

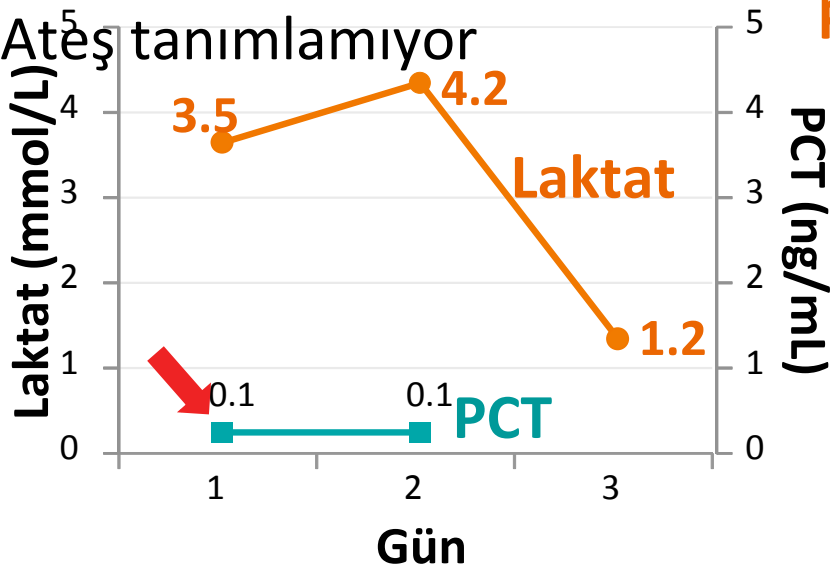
Antibiyotik kesme önerisi

Durum	Öneri
ASYE (komplike olmayan pnömoni, KOAHA alevlenmesi)	PCT ≤ 0.25 ng/mL veya İlk ölçüme göre PCT >80% ↓
Konfirme / olası sepsis	PCT ≤ 0.50 ng/mL veya İlk ölçüme göre PCT >80% ↓

Benzer semptomlarla başvuran iki hastada akılcı antibiyotik kullanımı için PCT testinin rolü?

Olgu-1

- Nefes darlığı
- Hafif hipoksi
- PAAG'de bilateral yamalı infiltrat
- WBC yüksekliği ılımlı sola kayma
- Sarı-yeşil balgam
- Atış tanımlamıyor



Konjestif kalp yetmezliği

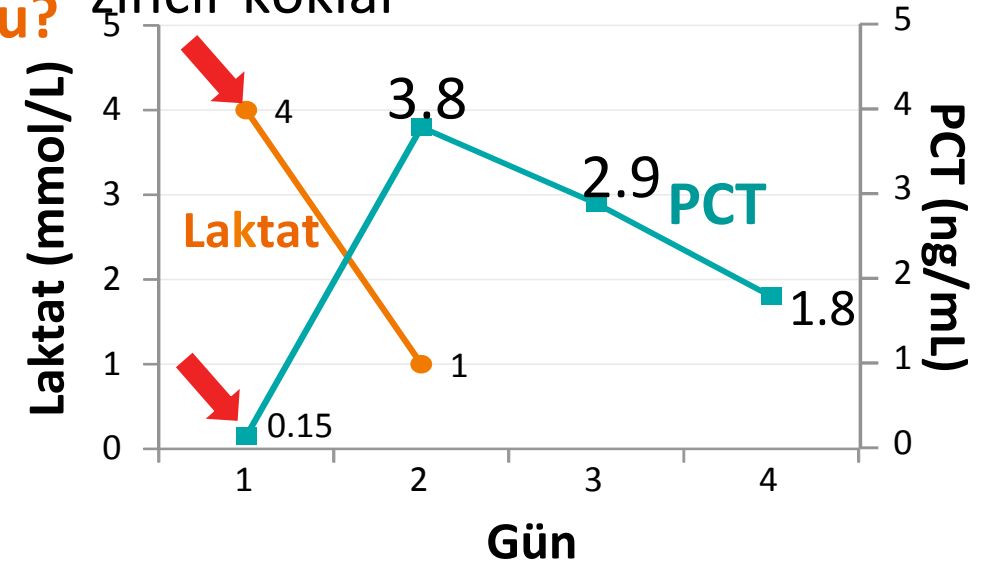
PAAG benzer görünümde



Bu hastaların herhangi birinde pnömoni mevcut mu?

Olgu-2

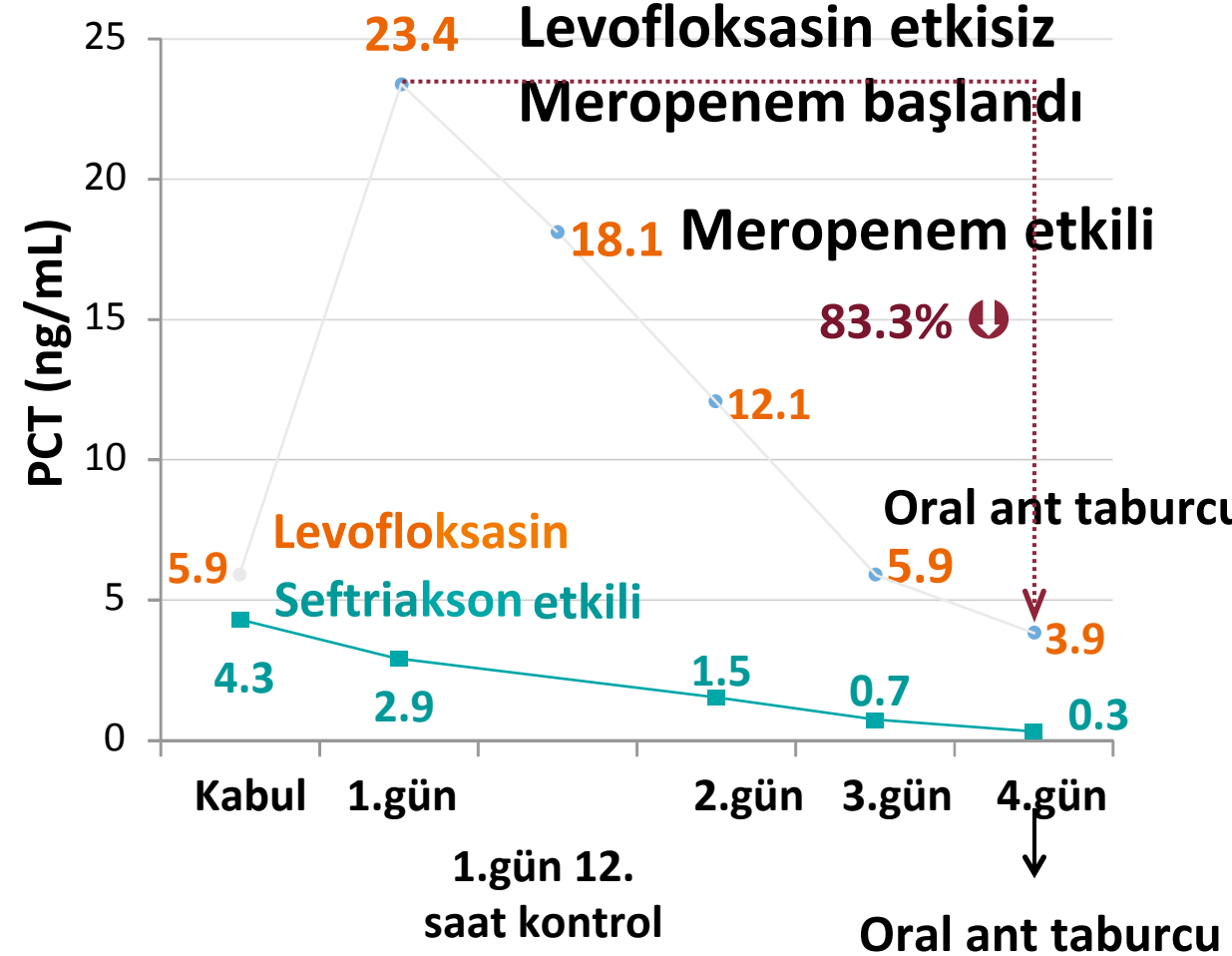
- Nefes darlığı
- Hafif hipoksi
- PAAG'de bilateral yamalı infiltrat
- Balgam boyamasında gram-pozitif zincir koklar



Pnömoni

Olgu -3 Dokuz ay ara ile İYE uyumlu klinik ile başvuran hastanın PCT temelli algoritma kullanılarak yönetimi

56y,kadın	İlk başvuru	2. başvuru
Semptomlar	Ateş, dizüri, bulantı, kusma	Ateş, dizüri, bulantı, kusma
Ateş	39.6°C	39.3°C
SS	19	18
TA	142/84	156/86
Nabız	95	91
WBC	28.400	26.400
Laktat	1.9 mmol/L	1.8 mmol/L
Kreatinin	1.6 mg/dl	1.8 mg/dl
Tam idrar tetkiki	<ul style="list-style-type: none">Nitrit pozitifLökosit esteraz+4+ bakteriüri	<ul style="list-style-type: none">Nitrit pozitifLökosit esteraz+4+ bakteriüri



MINIREVIEW

Open Access



Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited

- ✓ PCT antimikrobiyal yönetimdeki yeri ile ilgili çalışmaların çoğu sepsis ve ASYE hastalarında
- ✓ İYE, post-op enfeksiyonlar, menenjit, kalp yetmezliği olan hastalarda da (sekonder pnömoni?) PCT klinik kullanımı mevcut (sensitivite ve spesifitesi ⬇️, dikkatli yorumlanmalı!)
- ✓ PCT kinetiği hastalık ciddiyeti ve hastalığın rezolüsyonu hakkında da bilgi vermekte

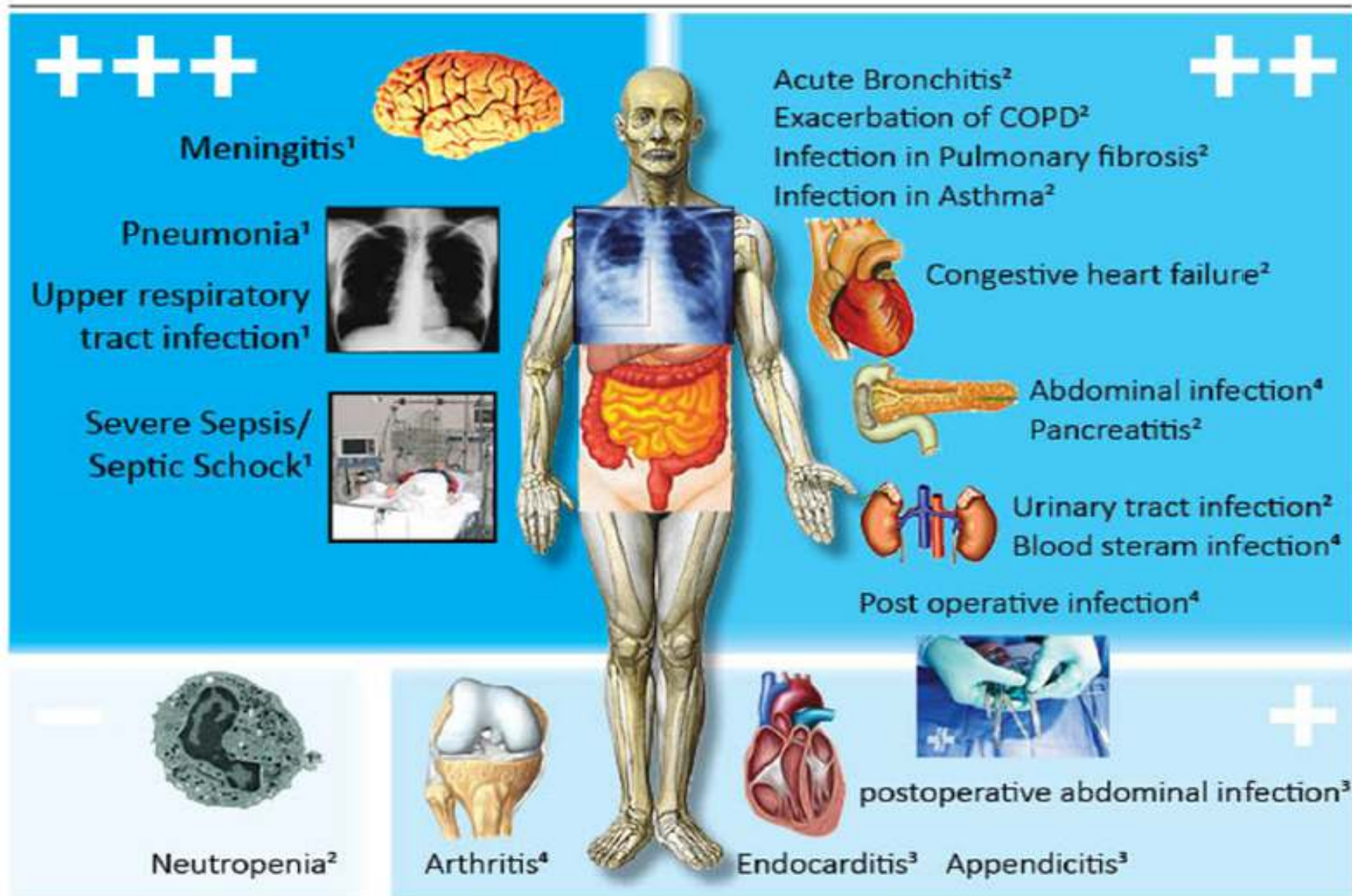


Fig. 1 Summary of evidence regarding procalcitonin (PCT) for diagnosis and antibiotic stewardship in organ-related infections. While for some infections, intervention studies have investigated benefit and harm of using PCT for diagnosis and antibiotic stewardship (*left side*), for other infections only results from diagnostic (observation) studies are available (*right side*). +: moderate evidence in favor of PCT; ++: good evidence in favor of PCT; +++: strong evidence in favor of PCT; - no evidence in favor of PCT

Eve Götürülecek Mesajlar?

Komplike olmayan GNB KDE: 7 gün / Sepsis ; 7 gün

Kateter ilişkili KDE: Etkene göre 7-14 gün

**SVK-KDE nonkomplike ise kateter çıkartıldıktan sonra KNS 5 gün,
Enterobacteriaceae 7 gün, *S.aureus* 14 gün**

Toplum kökenli pnömoni: 5 gün (Klinik stabilizasyon kriterlerine!!)

Hastane kökenli pnömoni/VİP: 7 gün

Eve Götürülecek Mesajlar?

Komplike olmayan IAI; kaynak kontrolü sağlandıysa **post op antibiyotik gereksiz**

Komplike IAI; Kaynak kontrolü sağlandıysa **3- 5 gün**

İmmünsüpresif hastalar: Kısa süreli tedaviler ile ilgili kanıt düzeyi yüksek daha fazla çalışmaya ihtiyaç var

Eve Götürülecek Mesajlar?

Kısa süreli tedaviler etkin ve güvenli !!

Kültür sonucuna göre deeskalasyon etkin ve güvenli!!!

Mikrobiyolojik tanının geçerliliği

- Örnek kalitesi, etken patojenin izolasyonu

Hızlı tanı yöntemlerinin kullanılması ADE uygulamasını ↑

Antibiyotiklerin PK/PD özellikleri göz önüne alınmalı

Eve Götürülecek Mesajlar?

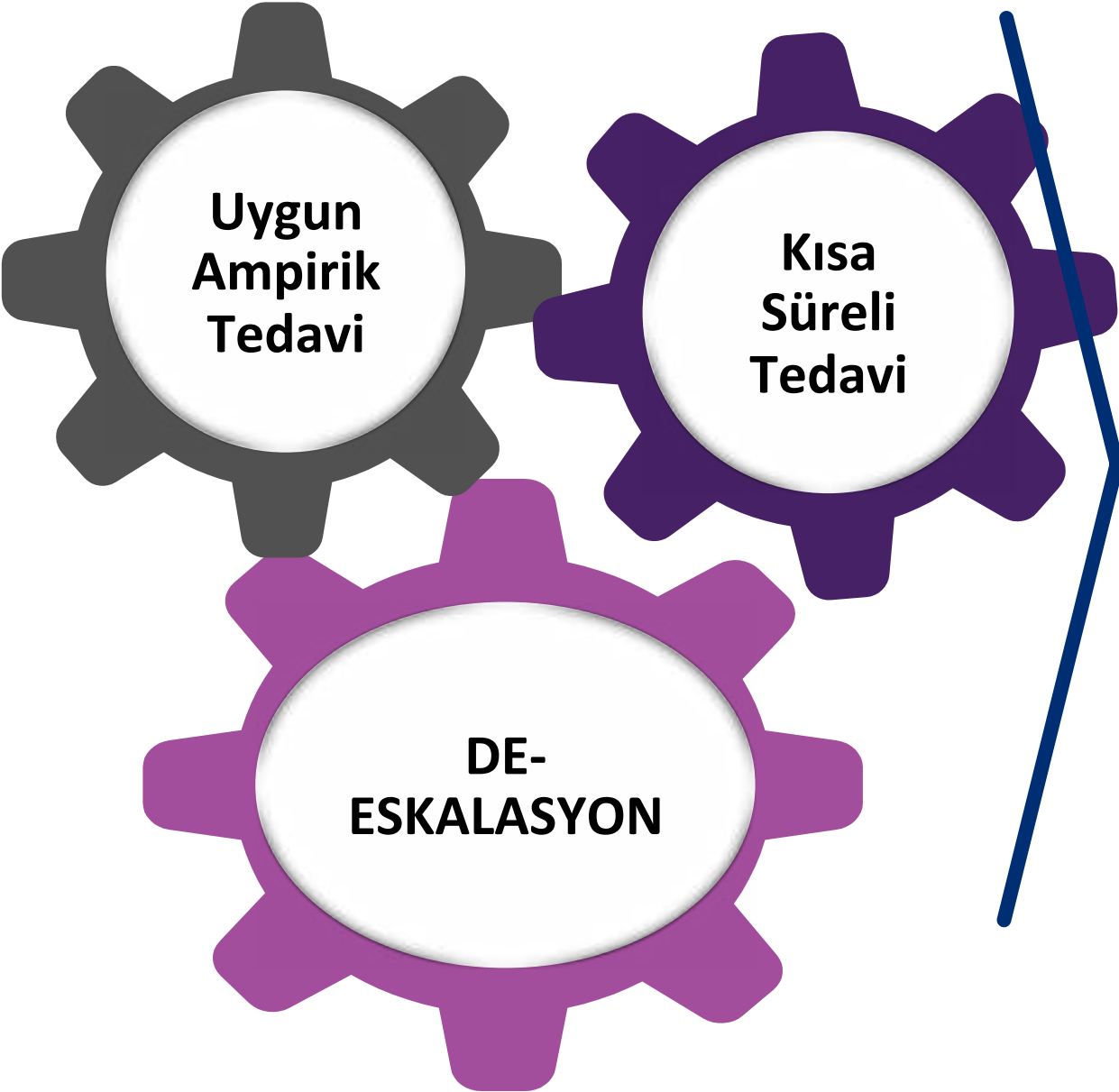
De-eskalasyon → Kritik hastalarda etkin ve güvenli

AMY programının parçası olarak düşünölmeli

Tüm enfeksiyon odaklarında ADE uygulanabilir

Uzun süreli tedavi gereken hastalarda mutlaka ADE yapılmalı

Rehberlerde yaygın olarak önerilse de uyum %50!!



ANTİMİKROBİYAL YÖNETİŞİM BİLEŞENLERİ