



RECOGNISE • RESUSCITATE • REFER



SEPSİSTE ANTİMİKROBİYAL TEDAVİ

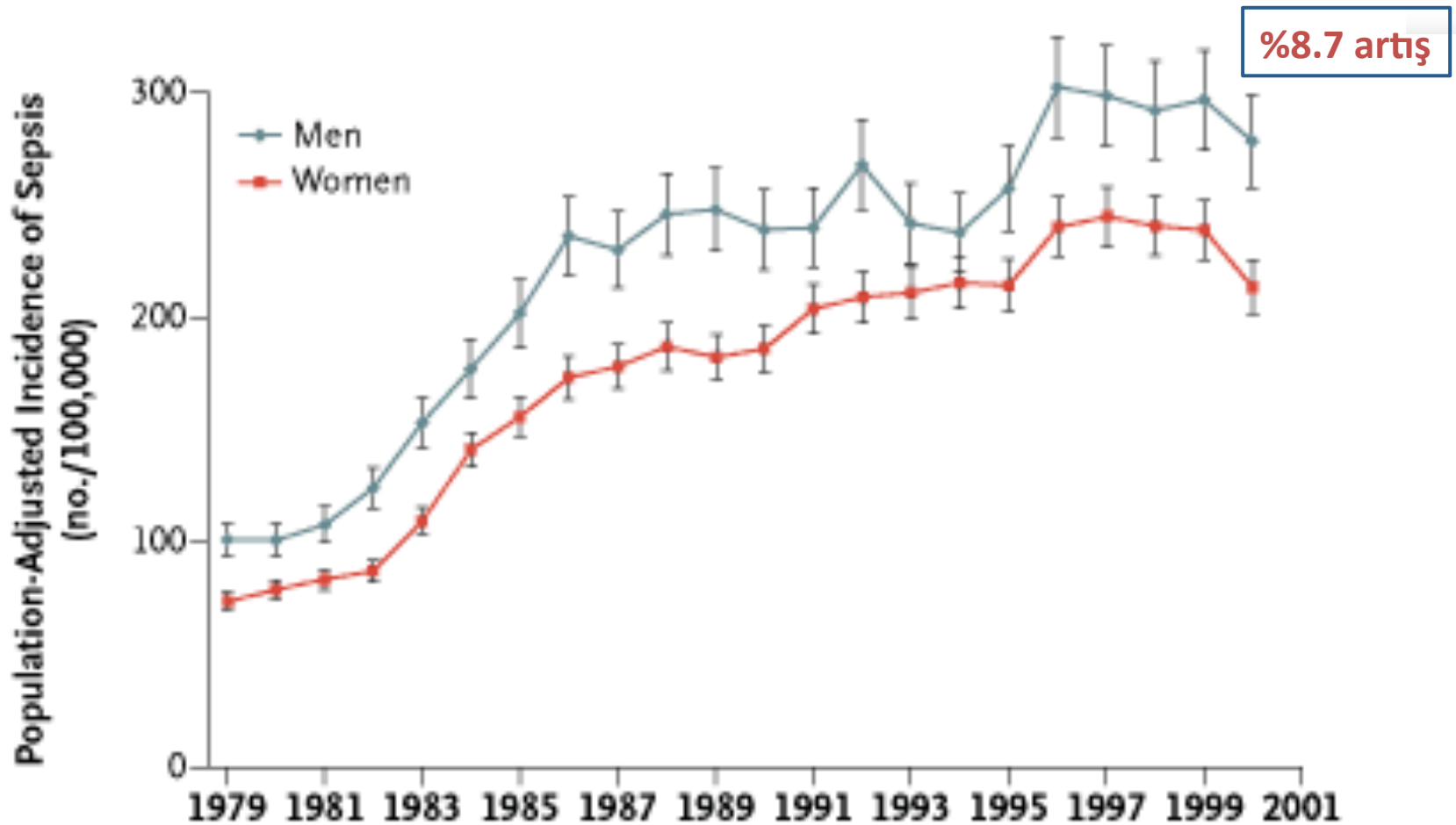
Prof. Dr. Emine ALP MEŞE

**Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD,
KAYSERİ**



The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000

Greg S. Martin, M.D., David M. Mannino, M.D., Stephanie Eaton, M.D., and Marc Moss, M.D.

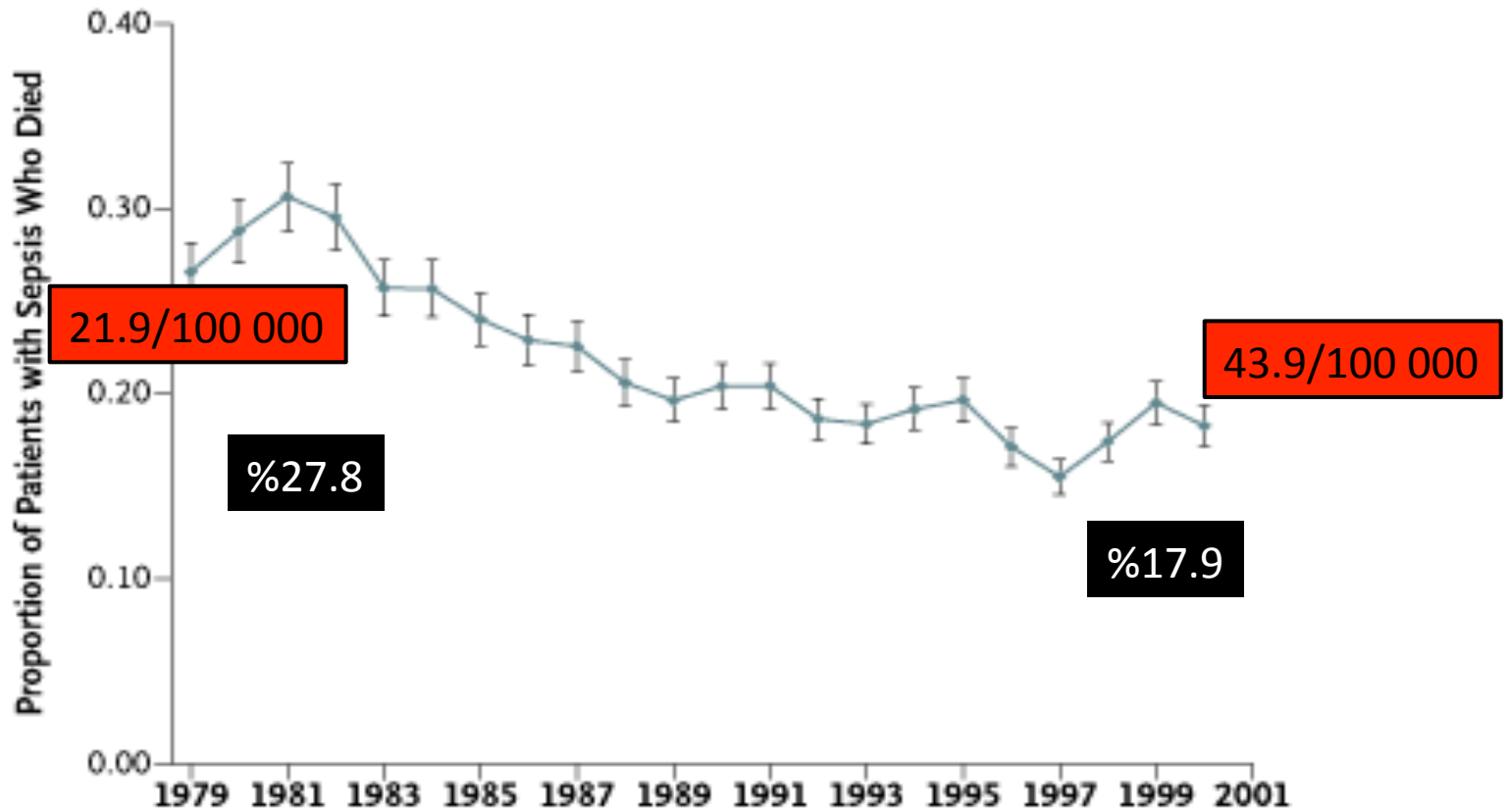


Greg S et al. *N Engl J Med* 2003;348:1546-54.



The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000

Greg S. Martin, M.D., David M. Mannino, M.D., Stephanie Eaton, M.D., and Marc Moss, M.D.



Martin GS et al. *N Engl J Med* 2003;348:1546-54.

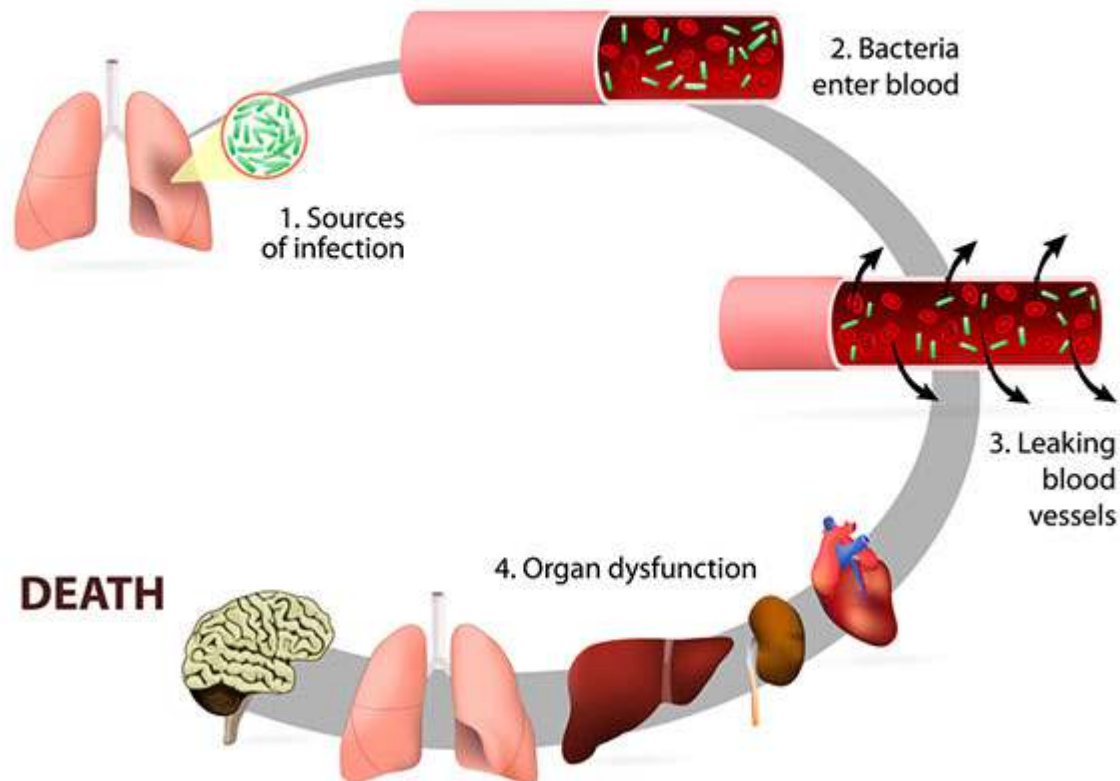
sepsis
undetected
untreated





RECOGNISE • RESUSCITATE • REFER

Sepsis





Antimikrobiyallerin Geç Başlanmasının Nedenleri

- Acil servise geç başvuru
- Klinik değerlendirme ve geç tanı
- Resüsitasyon
- Laboratuvar ve radyolojik değerlendirmenin geç yapılması
- YBÜ'ne geç yatış



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

Crit Care Med 2006;34:1589-96

- Retrospektif çalışma
- ≥ 18 yaş septik şok hastaları
- 2731 hasta
- Yaş ort. 62.7 ± 16.4
- %54.3 erkek
- APACHE II skor ort. 26.0 ± 8.6
- %58.1 toplum kaynaklı
- %44.4 acil servisten yatış
- %77.9 enfeksiyon odağı gösterilmiş
- %70 mikrobiyal patojen gösterilmiş
- %34.2 kan kültürü pozitif

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; Marv Cheang, MSc

Crit Care Med 2006;34:1589-96

Table 2. Clinical site infections

	No.	% Total
Lung	1016	37.2
Intraabdominal	801	29.3
Bowel perforation/peritonitis	226	8.3
Postoperative bowel perforation/anastomotic dehiscence	65	2.4
Spontaneous bacterial peritonitis	50	1.8
Other peritonitis	18	0.7
Intraabdominal abscess	44	1.6
Cholecystitis	40	1.5
Ascending cholangitis	43	1.6
Ischemic bowel/bowel infarction	166	6.1
<i>Clostridium difficile</i> enterocolitis/toxic megacolon	47	1.7
Genitourinary		
Skin and soft tissue		
Necrotizing soft tissue infections		
Cellulitis	40	1.4
Operative wound infection	22	0.8
Soft tissue abscess	20	0.7
Decubitus ulcer	16	0.6
Diabetic lower extremity ulcer/cellulitis	13	0.5
Surgical site infection	31	1.1
Central nervous system infection (meningitis/abscess)	20	0.7
Intravascular catheter infection	100	3.7
Primary bloodstream infection (bacteremia without identifiable source)	120	4.4
Systemically disseminated infection (including yeast and tuberculosis)	58	2.1
Septic arthritis	21	0.8
Mediastinitis	15	0.5
Other	59	2.1

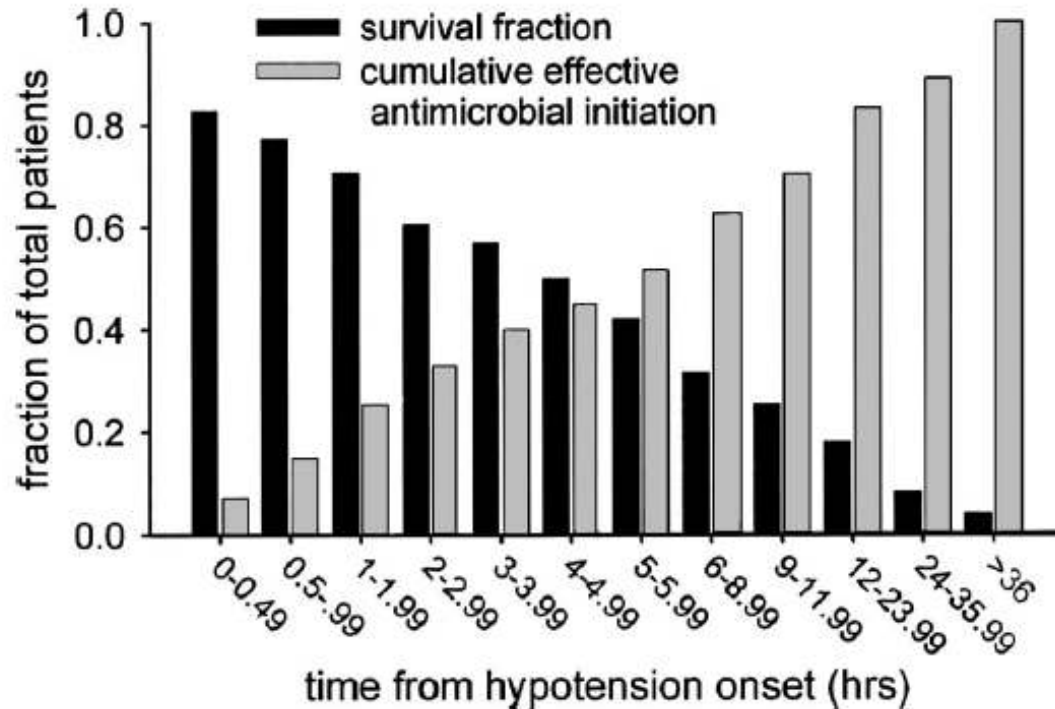
Table 3. Suspected primary microbiologic pathogens in septic shock

Pathogen	No. of Patients	% Total
Gram-negative organisms	930	47.9
<i>Escherichia coli</i>	435	22.4
<i>Klebsiella</i> species	131	6.7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	115	5.9
<i>Enterobacter</i> species	80	4.1
<i>Haemophilus influenzae</i>	44	2.2
<i>Proteus</i> species	25	1.2
<i>Acinetobacter</i> species	21	1.1
<i>Serratia</i> species	20	1.0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	16	0.8
<i>Morganella morganii</i>	14	0.7
<i>Citrobacter</i> species	13	0.7
<i>Neisseria meningitidis</i>	6	0.3
<i>Burkholderia cepacia</i>	3	0.2
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	3	0.2
Other Gram-negative bacilli	8	0.4
Gram-positive organisms	731	38.3
<i>Staphylococcus aureus</i>	302	15.6
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	170	8.8
<i>Staphylococcus sciuri</i>	77	4.0
<i>Staphylococcus carnosus</i> species	69	3.6
Streptococci	43	2.2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	37	1.9
<i>Streptococcus faecium</i>	29	1.5
<i>Bacillus</i> species	5	0.3
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	5	0.3
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	1	0.3
Yeast/fungi	160	8.2
<i>Candida albicans</i>	91	4.7
<i>Candida glabrata</i>	18	0.9
<i>Aspergillus/Mucor</i> species	14	0.7
<i>Blastomyces</i> species	10	0.5
<i>Candida tropicalis</i>	4	0.2
<i>Candida parapsilosis</i>	4	0.2
<i>Candida krusei</i>	3	0.2
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1	0.1
<i>Histoplasma</i> species	1	0.1
Other unidentified yeast	13	0.6
Anaerobes	69	3.6
<i>Clostridium difficile</i>	46	2.4
<i>Bacteroides fragilis</i>	15	0.8
Other clostridia	8	0.4
<i>Legionella</i> species	8	0.4
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	11	0.6

MORTALITE %56.2

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 *Crit Care Med 2006;34:1589-96*

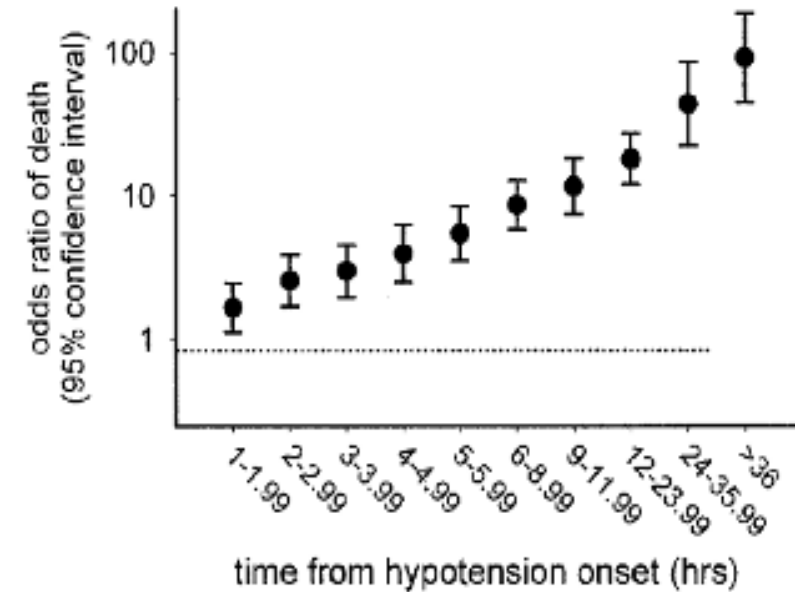


- Hipotansiyonu olan hastada, ilk 6 saatte, antibiyotik başlanmasındaki her 1 saatlik gecikme **mortaliteyi %7.6 artırıyor**

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 *Crit Care Med 2006;34:1589-96*

Ölüm Riski



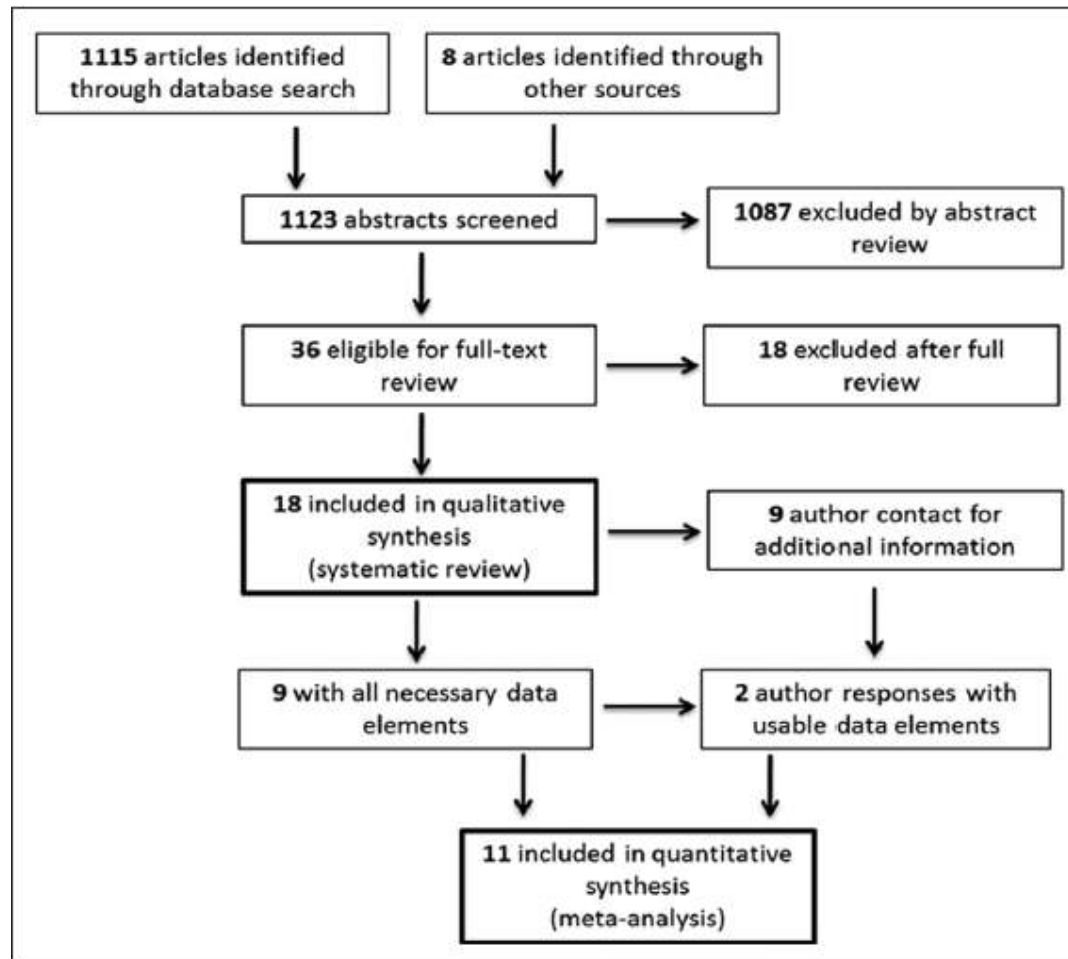
Antibiyotik başlanma zamanı ve sağkalım oranı

- ilk 30 dk -%82.7
- İkinci 30 dk-%77.2
- İlk 1 saatte-%79.9
- İlk 6 saatte-%42.0
- **Her bir saatlik gecikme sağkalımı %12 düşürüyor**

The Impact of Timing of Antibiotics on Outcomes in Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis*

Crit Care Med 2015;43:1907-15

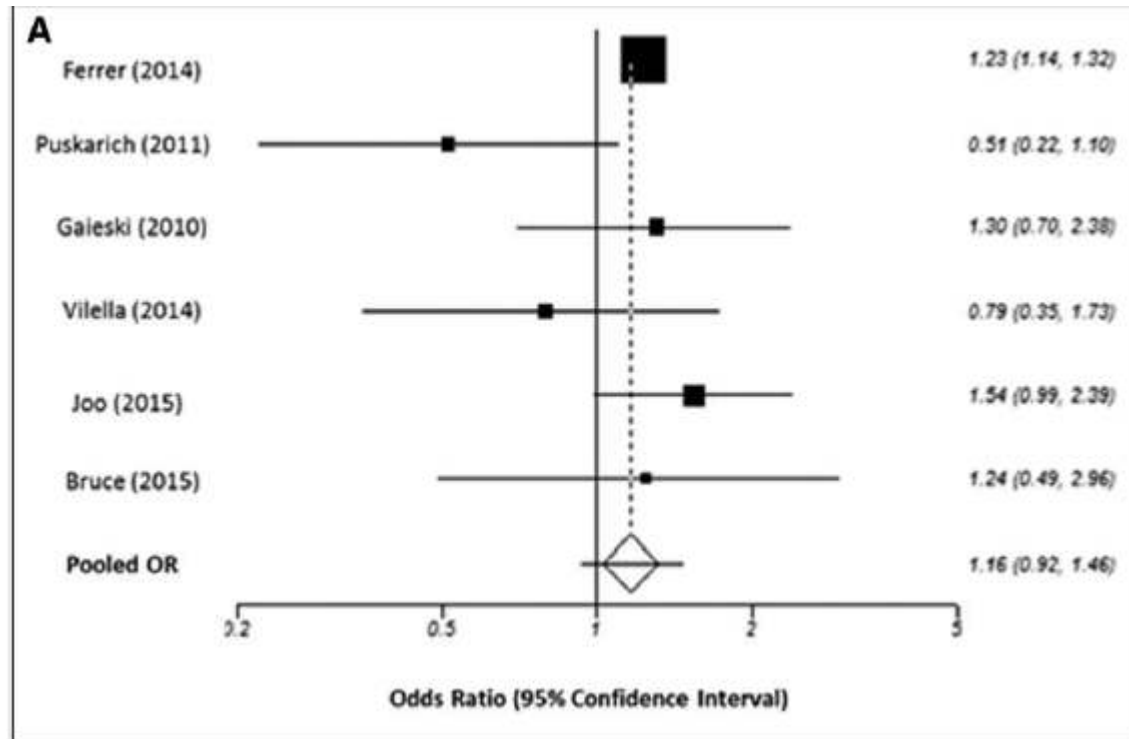
Sarah A. Sterling, MD; W. Ryan Miller, MD; Jason Pryor, MD; Michael A. Puskarich, MD;
Alan E. Jones, MD



The Impact of Timing of Antibiotics on Outcomes in Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis*

Crit Care Med 2015;43:1907-15

Sarah A. Sterling, MD; W. Ryan Miller, MD; Jason Pryor, MD; Michael A. Puskarich, MD;
Alan E. Jones, MD

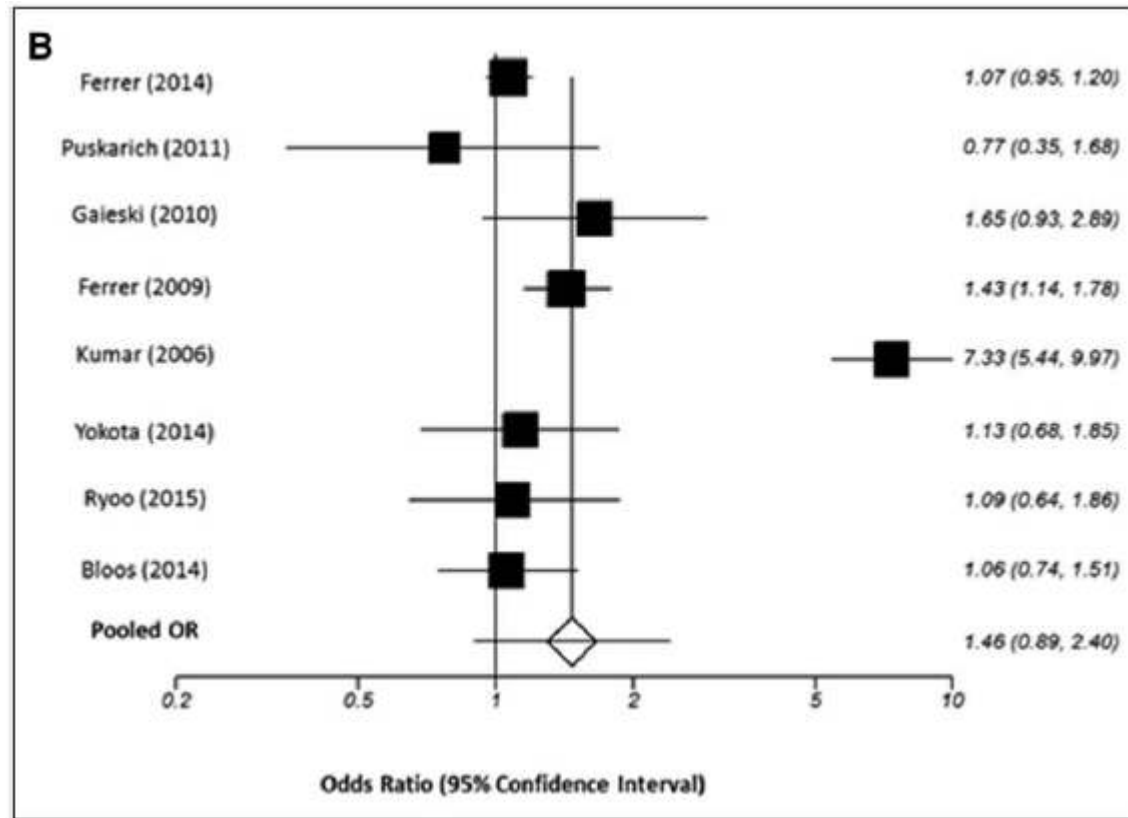


Acil Servise geldikten sonraki 3 saat içinde veya sonrasında antibiyotik başlanması

The Impact of Timing of Antibiotics on Outcomes in Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis*

Crit Care Med 2015;43:1907-15

Sarah A. Sterling, MD; W. Ryan Miller, MD; Jason Pryor, MD; Michael A. Puskarich, MD;
Alan E. Jones, MD



Sepsis/septik şok tanısından sonraki 1 saat içinde veya sonrasında antibiyotik başlanması



Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016

Crit Care Med 2017 Mar;45(3):486-552.

D. ANTIMICROBIAL THERAPY

1. We recommend that administration of IV antimicrobials be initiated as soon as possible after recognition and within 1 h for both sepsis and septic shock (strong recommendation, moderate quality of evidence; grade applies to both conditions).

Rationale The rapidity of administration is central to the beneficial effect of appropriate antimicrobials. In the presence of sepsis or septic shock, each hour delay in administration of appropriate antimicrobials is associated with a measurable increase in mortality [57, 74]. Further, several studies show an adverse effect on secondary end points (e.g., LOS [75], acute kidney injury [76], acute lung injury [77], and organ injury assessed by Sepsis-Related Organ Assessment score [78] with increasing delays. Despite a meta-analysis of mostly poor-quality studies that failed to demonstrate a benefit of rapid antimicrobial



RECOGNISE • RESUSCITATE • REFER

GERİYATRİK HASTALARDA SEPSİS EPİDEMİYOLOJİSİ

Uzmanlık Tezi

Tez öğrencisi: Dr. SELMA ALABAY
Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ayşegül Ulu KILIÇ

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD



GERİYATRİK HASTALARDA SEPSİS EPİDEMİYOLOJİSİ

- ▶ 2013-2017 tarihleri arasında, prospektif çalışma
- ▶ Erciyes Üniversitesi Tıp fakültesine Dahili Yoğun Bakım Ünitesinde ve Enfeksiyon Hastalıkları Servisinde
- ▶ Sağlık hizmeti ilişkili ve toplum kökenli sepsis tanısıyla takip edilen
- ▶ 65 yaş ve üzeri hastalarda sepsisin seyri ve sonuçlarını, risk faktörleri, prognostik faktörleri, farklı klinik özellikleri ve tedavinin değerlendirilmesi



GERİYATRİK HASTALARDA SEPSİS EPİDEMİYOLOJİSİ

	n	%
Toplum kökenli	92	61,9
Sağlık hizmeti ilişkili	59	39,1
Diyaliz	9/59	15,4
Ayaktan kemoterapi	27/59	45,6
Diğer *(.....)	23/59	39

*:son 90 günde sık acil servis ve poliklinik kontrollerine gelen hastalar



GERİYATRİK HASTALARDA SEPSİS EPİDEMİYOLOJİSİ

	n=151	%
Sepsis	96	63,6
Septik şok	55	36,4



GERİYATRİK HASTALARDA SEPSİS EPİDEMİYOLOJİSİ

	N=151	%
Organ yetmezliği	121	80,1
Böbrek	74	49,0
Akciğer	52	34,4
Santral sinir sistemi	48	31,8
Hematopoetik sistem	46	30,5
Karaciğer	35	23,2



GERİYATRİK HASTALARDA SEPSİS EPİDEMİYOLOJİSİ

	n=151	%
Üriner sistem	50	33,1
Solunum sistemi	38	25,2
Deri-Yumuşak doku	32	21,2
Üriner sistem +Solunum sistemi	18	11,9
Gastrointestinal sistem	13	8,6



GERİYATRİK HASTALARDA SEPSİS EPİDEMİYOLOJİSİ

Şikayetlerin başlama zamanı (gün) Median (min-max)	5,0 (1-30)
Antibiyotik başlama zamanı (saat) Median (min-max)	6,0 (0,5-24)
YBÜ ne yatış zamanı (saat) Median (min-max)	11,0 (0,5-67)



Ampirik tedavi

	N=151	%
Piperasilin-tazobaktam	51	33,8
Seftriakson	40	26,5
Ampisilin-sulbactam	32	21,2
Karbapenem	27	17,9
Kinolon	22	14,6
Klaritromisin	12	7,9
Vankomisin	11	7,3
Antifungal	1	0,6
Antviral	0	0



Tedavi deęişiklięi

		%
Tedavi değişikliği yapılan hasta	58/151	38,4
De eskalasyon	15/58	25,8

Tedavi değişikliği kacınıcı g¼n Median (min-max)	4 (2 - 13)
---	------------

Tedavi deęişiklięinin nedeni	N=58	%
Ateş y¼kseklilięinin devam etmesi	25	43,1
İlaç yan etkisi	5	8,6
K¼lt¼r sonucuna g¼re	27	46,5



Mortalite

	N=151	%
Mortalite	39	25,8
Taburculuk öncesi mortalite	35	
Taburculuk sonrası 1 hafta içinde mortalite	2	1,3
Taburculuk sonrası 1 ay içinde mortalite	2	1,3



Sepsis Treatment

Fluids

Lactate

Antibiotics

Sugar

Hydrocortisone

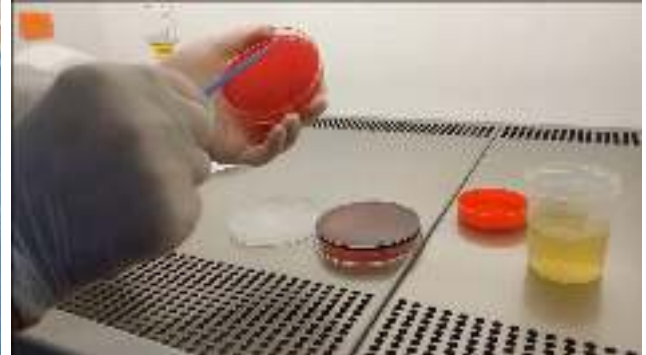
Epinephrine

Diarrhoea management





KÜLTÜR ALINMASI





AMPİRİK TEDAVİ



- Ağır sepsis ve septik şok tanısının **ilk bir saatinde** başlanmalı
- Olası tüm patojenleri kapsamalı
- Lokal epidemiyolojik veriler gözönüne alınmalı
- Hastanın önceki tıbbi hikayesi (antibiyotik kullanımı, kolonizasyon, girişimler) değerlendirilmeli
- Farmakokinetik ve farmakodinamik özellikler bilinmeli
- Doku penetrasyonu değerlendirilmeli
- Organ yetmezlikleri gözönüne alınmalı
- Monoterapi veya kombinasyon tedavisi değerlendirilmeli



Right first time!

Emine Alp

Ann Transl Med 2016;4(17):331

Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, Erciyes University, Kayseri, Turkey

Correspondence to: Prof. Emine Alp, M.D., PhD. Department of Infectious Disease, Faculty of Medicine, Erciyes University, Kayseri 38039, Turkey.

Email: aeminea@hotmail.com or ealp@erciyes.edu.tr.

Abstract: Septic shock is still a lethal disease in intensive care units (ICU). The mortality can exceed 40% even with therapeutic management. The high mortality is clearly associated with the delay of appropriate antimicrobial therapy. Early diagnosis and identification of infectious source is the mainstay of optimal therapeutic management. On the other hand, source control and optimize antibiotic dosing according to pharmacokinetics (PK)/ pharmacodynamics (PD) properties of antibiotics and organ dysfunction of patients are required to get the best clinical outcome.

Keywords: Septic shock; antibiotic; pharmacokinetics (PK); pharmacodynamics (PD); de-escalation



Doğru Antibiyotik Kullanımı





Hangi Antibiyotik ?

- **Enfeksiyon bölgesi**
 - Akciğer
 - Karaciğer
 - Böbrek
 - BOS
 -
- **Hastaların özellikleri**
 - Alt hastalıkları
 - Yaş
 - Organ yetmezliği
 - Enfeksiyonun şiddeti
 -
- **Epidemiyolojik veriler**
 - Etken mikroorganizmalar
 - Antimikrobiyal direnç
 -
- **Yan etki**
 - Hepatotoksite
 - Nefrotoksite
 - Kardiyotoksite
 -



Hangi Antibiyotik ?



[Topics of Interest](#) [Manage Your Practice](#) [Guidelines/Patient Care](#) [Careers & Training](#) [Policy & Advocacy](#) [News & Publications](#) [Meetings](#)

[Home](#) > [Guidelines/Patient Care](#) > [IDSA Practice Guidelines](#)

[Print](#) [Share This](#) [Text Size](#)

IDSA Practice Guidelines

- [Antimicrobial Agent Use](#)
- [Infections by Organ System](#)
- [Infections by Organism](#)
- [Other Guidelines](#)
- [Translations of IDSA Practice Guidelines](#)
- [Mobile Practice Guidelines](#)
- [Pocketcards](#)
- [Practice Guidelines Discussion Forum](#)

[Guideline Methodology and Other Resources](#)

[For Patients & Public](#)

[Emerging Clinical Issues](#)

IDSA Practice Guidelines

[Clinical Practice Guidelines by Category](#)

[Antimicrobial Agent Use](#)

[Infections by Organ System](#)

[Infections by Organism](#)

[Other Guidelines](#)

[Translations of IDSA Practice Guidelines](#)

IDSA is broadening its international reach by expanding knowledge and improving patient care by making several of its clinical practice guidelines available in languages other than English. Volunteer members of the IDSA Translation Bureau review all translations to ensure the accuracy and quality of the translation.

[Mobile Practice Guidelines](#)

The IDSA Practice Guidelines are available in pocketcard format for iOS and Android devices.

[Pocketcards](#)

Purchase a convenient, pocket-sized summary of an IDSA Practice Guideline.

[Practice Guidelines Discussion Forum](#)



Hangi Antibiyotik ?

Enfeksiyon odağı	Etkenler	Antibiyotik
Pnömoni	S.pneumoniae H.influenza P. aeruginosa A. baumannii E.coli MRSA	3. kuşak sefalosporin 4. kuşak sefalosporin Ampisilin/sulbaktam Kinolon (moksifloksasin/levofloksasin) Piperasilin/tazobaktam Karbapenem Linezolid Vankomisin Colistin/sulbaktam + Aminoglikozid
Üriner sistem enf.	E.coli Klebsiella spp. P. aeruginosa Proteus spp. Enterobacter spp. Staphylococcus spp. Candida spp.	3. kuşak sefalosporin 4. kuşak sefalosporin Kinolon Piperasilin/tazobaktam Karbapenem Flukonazol
Kan dolaşımı enf.	Staphylococcus spp. Enterococcus spp. E.coli Klebsiella spp. P.aeruginosa A.baumannii Candida spp.	Sefazolin Vankomisin Daptomisin Piperasilin/tazobaktam Karbapenem Colistin/sulbaktam Kaspofungin



Hangi Antibiyotik ?

Enfeksiyon odağı	Etkenler	Antibiyotik
İntraabdominal enf.	E.coli Klebsiella spp. P.aeruginosa P. mirabilis Enterobacter spp. Bacteroides fragilis Peptostreptococcus spp. Fusobacterium spp. Clostridium spp. Streptococcus spp. Enterococcus spp.	Sefoksitin 3.KSS+metronidazol Siprofloksasin+metronidazol Moksifloksasin Tigesiklin Piperasilin/tazobaktam Karbapenem (ertapenem, imipenem, meropenem)
Yumuşak doku enf.	Staphylococcus spp. Streptococcus spp. E.coli Klebsiella spp. P.aeruginosa P. mirabilis Enterobacter spp.	Sefazolin Siprofloksasin±klindamisin Karbapenem Vankomisin Daptomisin



The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000

Greg S. Martin, M.D., David M. Mannino, M.D., Stephanie Eaton, M.D., and Marc Moss, M.D.

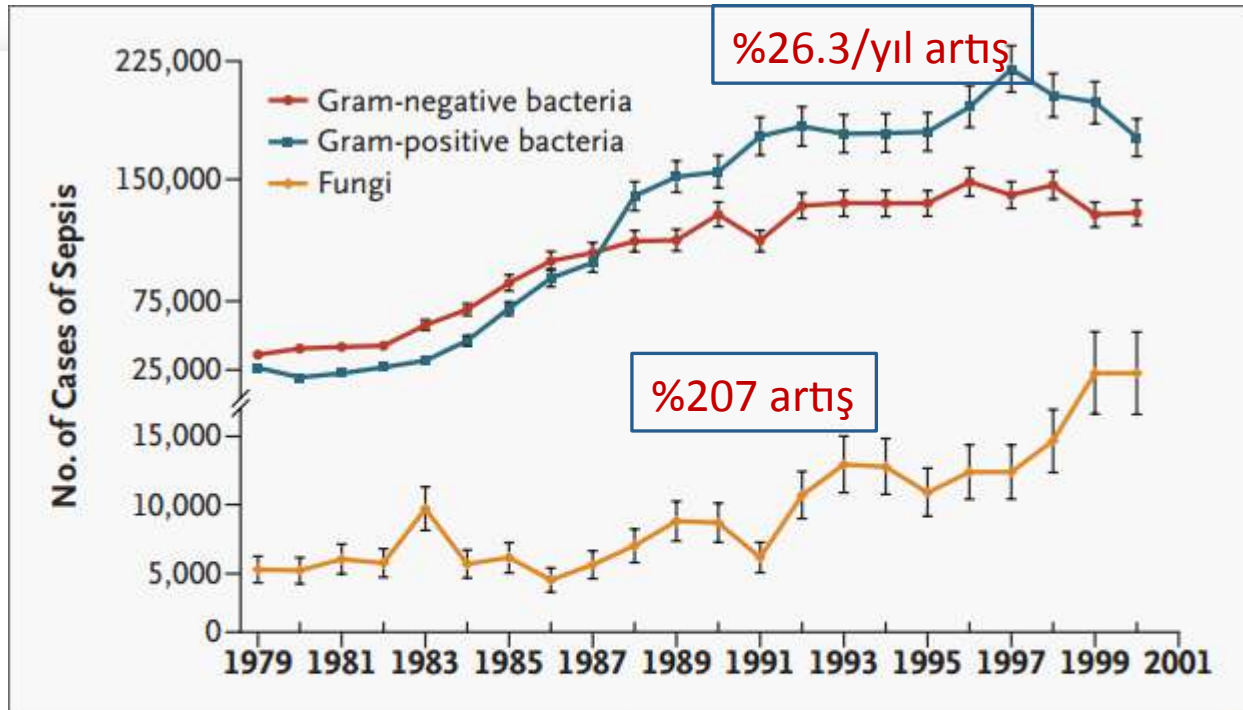


Figure 3. Numbers of Cases of Sepsis in the United States, According to the Causative Organism, 1979–2000.

Points represent the number of cases for the given year, and I bars the standard error.

Greg S et al. N Engl J Med 2003;348:1546-54.



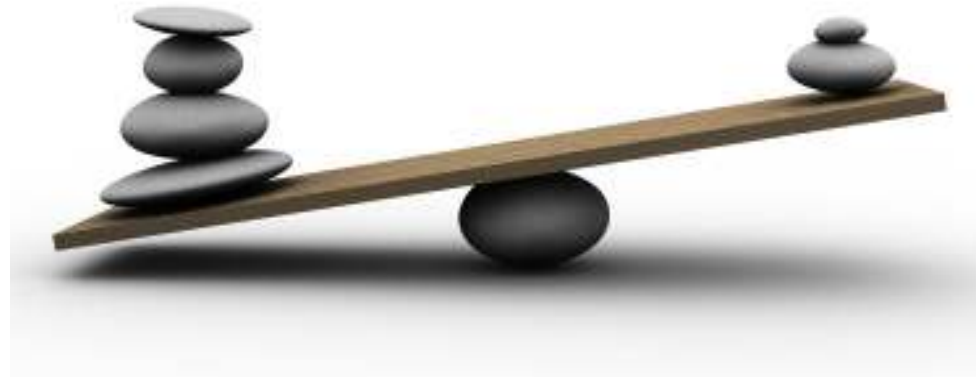
Fungal Enfeksiyonlar için Risk Faktörleri

- Kemoterapi
- Uzamış nötropeni-mukozit
- Kanser hastalıkları
- Organ transplantasyonları
- Abdominal cerrahi-anastomoz kaçağı
- Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
- Mekanik ventilasyon



Sepsiste Ampirik Antifungal Kullanımı

- ??????
- Risk faktörleri
- Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına cevapsız olgular



İnvazif kandidiyazis (İK) riski taşıyan hasta

Kolonizasyon indeksi

- Haftada 2x
- (+) kolonize bölge / taranan bölge

>0.5 veya düzeltilmiş ≥ 0.4

Kandida skoru

- YBÜ yatışında cerrahi öyküsü
- Total parenteral nutrisyon (TPN)
- Ciddi sepsis
- Kandida kolonizasyonu > 2.5 puan

Prediktif kural

YBÜ yatışının ≥ 4 . günü:
Sepsis + SVK + Mek. Ventilasyon
+ aşağıdakilerden birisi:

- TPN (1-3. gün)
- Diyaliz (1-3. gün)
- Majör cerrahi (7 gün içerisinde)
- Pankreatit (7 gün içerisinde)
- Immunsupresyon (7 gün içerisinde) veya steroid (7 gün içerisinde)

Empirik antifungal tedavi başlanmalıdır

Tedavi edilen hastalar: %10-15
Yakalanan kandidiyazis: %85-90

Tedavi edilen hastalar: %15-20
Yakalanan kandidiyazis: %75-85

Tedavi edilen hastalar: %10-15
Yakalanan kandidiyazis: %60-75

Duyarlılık %100, özgünlük %69 (PPV %66, NPV %100)

Cutoff $\geq 2,5$
duyarlılık %81, özgüllük %74
ppv %16, npv %98

Eggimann P, Ann Inten Care 2011;1:37



Hangi Antifungal?

- Hastalığın ağırlığı (septik şok-ekinokandin)
- Nötropeni varlığı (nötropenik olmayan hastada-anidulafungin)
- Öncesinde azol kullanımı
- Küf enfeksiyonu (amfoterisin B, posakonazol)



Monoterapi mi? Kombine Antibiyotik mi?

- Ampirik tedavi uygunluđu
- Sinerjistik etki
- Direnç gelişiminin önlenmesi

Monoterapi mi? Kombine Antibiyotik mi?

Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis (Review)

Main results

We included 64 trials, randomizing 7586 patients. Twenty trials compared the same beta-lactam in both study arms, while the remaining compared different beta-lactams using a broader spectrum beta-lactam in the monotherapy arm. In studies comparing the same beta-lactam, we observed no difference between study groups with regard to all-cause fatality, RR 1.01 (95% CI 0.75 to 1.35) and clinical failure, RR 1.11 (95% CI 0.95 to 1.29). In studies comparing different beta-lactams, we observed an advantage to monotherapy: all cause fatality RR 0.85 (95% CI 0.71 to 1.01), clinical failure RR 0.77 (95% CI 0.69 to 0.86). No significant disparities emerged from subgroup and sensitivity analyses, including the assessment of patients with Gram-negative and *Pseudomonas aeruginosa* infections. We detected no differences in the rate of resistance development. Adverse events rates did not differ significantly between the study groups overall, although nephrotoxicity was significantly more frequent with combination therapy, RR 0.30 (95% CI 0.23 to 0.39). We found no heterogeneity for all comparisons. We included a small subset of studies addressing patients with Gram-positive infections, mainly endocarditis. We identified no difference between monotherapy and combination therapy in these studies.

Authors' conclusions

The addition of an aminoglycoside to beta-lactams for sepsis should be discouraged. All-cause fatality rates are unchanged. Combination treatment carries a significant risk of nephrotoxicity.

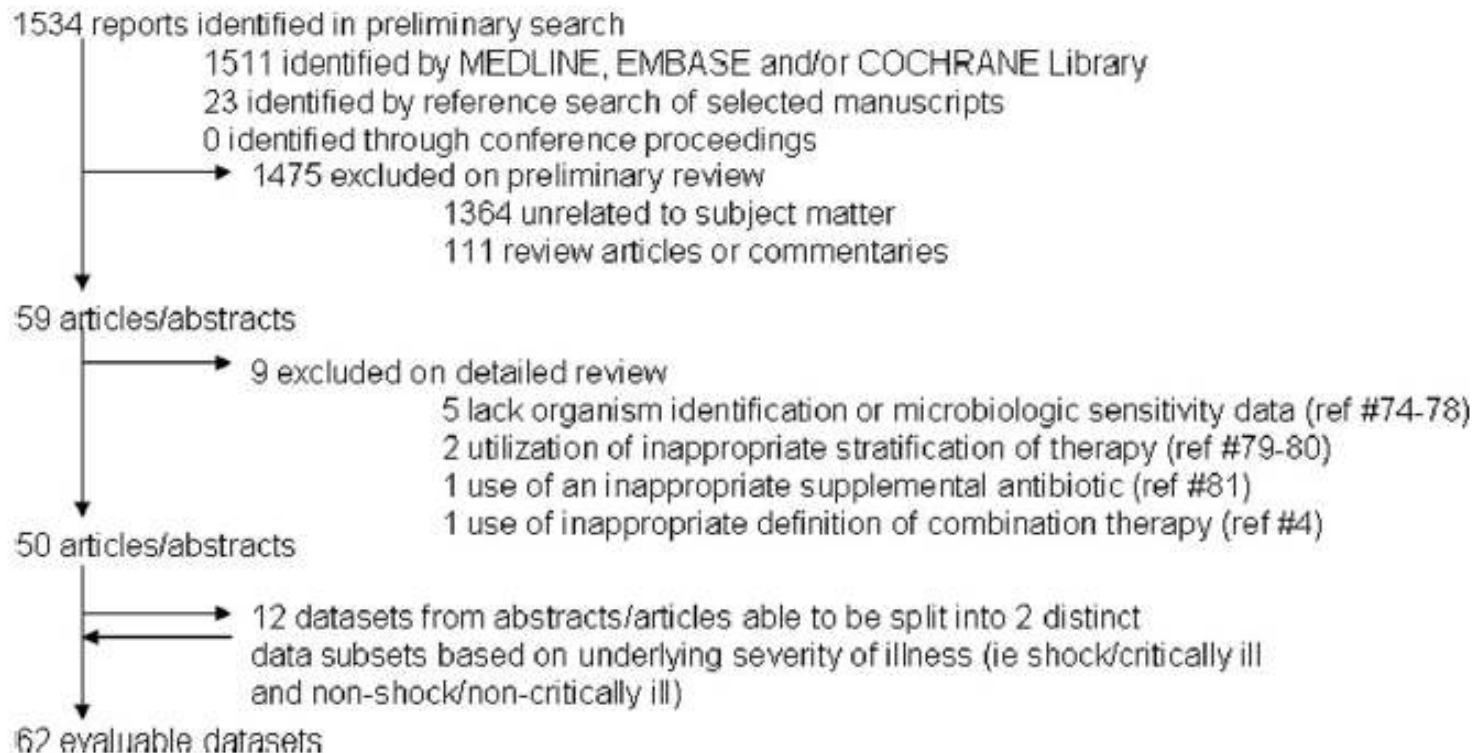
**THE COCHRANE
COLLABORATION®**

A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent on the risk of death: A meta-analytic/meta-regression study

Crit Care Med 2010;38:1-11

Anand Kumar, MD; Nasia Safdar, MD; Shravan Kethireddy, MD; Dan Chateau, PhD

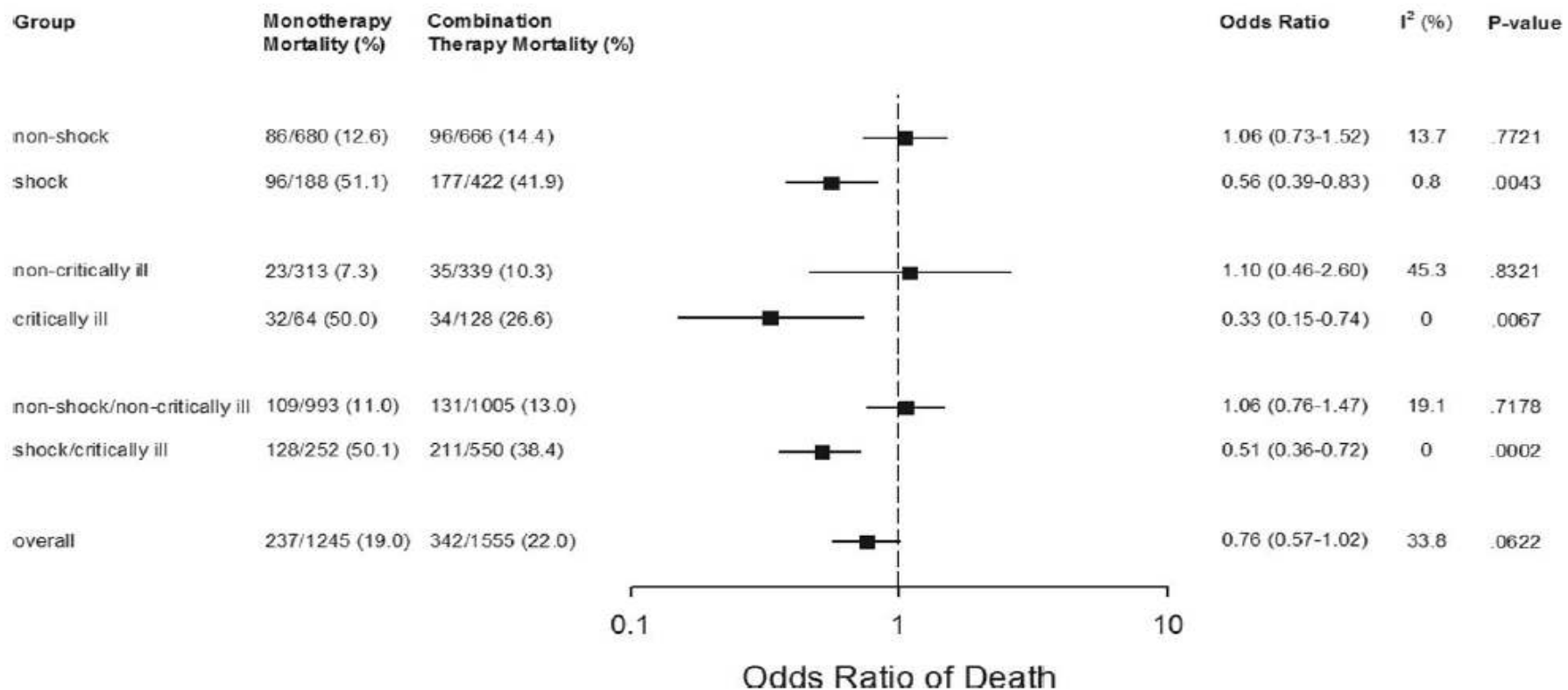
- **Hipotez: Kombinasyon tedavisinin etkinliği sadece mortalite oranı yüksek hastalarda var**



A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent on the risk of death: A meta-analytic/meta-regression study

Crit Care Med 2010;38:1-11

Anand Kumar, MD; Nasia Safdar, MD; Shravan Kethireddy, MD; Dan Chateau, PhD



Mortalite oranı >%25 olan hastalarda kombinasyon tedavisi önerilir



Dirençli Mikroorganizmalara Bağlı Gelişen Sepsis



Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in Gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study

Crit Care 2014;18:596

Marya D Zilberberg^{1,2*}, Andrew F Shorr³, Scott T Micek⁴, Cristina Vazquez-Guillamet⁵ and Marin H Kollef⁶

- Retrospektif çalışma
- Ocak 2008-Aralık 2012
- 1200 yataklı üniversite hastanesi
- Ağır sepsis/septik şok ve Gram negatif bakteriyemisi olan hastalar

Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in Gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study

Crit Care 2014;18:596

Marya D Zilberberg^{1,2*}, Andrew F Shorr³, Scott T Micek⁴, Cristina Vazquez-Guillamet⁵ and Marin H Kollef⁶

Table 1 Microbiology of Gram-negative severe sepsis and septic shock

	All organisms		MDR-PA		ESBL		CP		Total MDR	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^a	173	16.08	26	15.03	1	0.58	1	0.58		
<i>Acinetobacter</i> spp. ^b	73	6.78			1	1.37	1	1.37		
<i>Bacteroides</i> spp.	83	7.71								
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	22	2.04								
<i>Enterobacteriaceae</i>										
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ^c	217	20.17			13	5.99	8	3.69		
<i>Escherichia coli</i>	284	26.39			14	4.93				
<i>Klebsiella oxytoca</i>	35	3.25			3	8.57				
<i>Proteus mirabilis</i>	55	5.11								
<i>Serratia marcescens</i>	46	4.28								
<i>Citrobacter freundii</i>	25	2.32								
<i>Enterobacter aerogenes</i>	35	3.25								
<i>Enterobacter cloacae</i>	90	8.36			1	1.11				
Other ^d	6	0.56								
Polymicrobial	191	17.75								
Total	1,076	100.00	26		33 ^e		10		63 ^f	5.86

Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in Gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study

Crit Care 2014;18:596

Marya D Zilberberg^{1,2*}, Andrew F Shorr³, Scott T Micek⁴, Cristina Vazquez-Guillamet⁵ and Marin H Kollef⁶

Table 3 Predictors of hospital mortality^a

	Odds ratio	95% confidence interval	P value
Non-IAAT	3.872	2.770 to 5.413	<0.001
Chronic liver disease	1.942	1.319 to 2.860	0.001
Septic shock	1.846	1.335 to 2.553	<0.001
Pneumonia	1.766	1.237 to 2.522	0.002
Mechanical ventilation	1.669	1.172 to 2.376	0.005
APACHE II score (per 1 point)	1.076	1.047 to 1.105	<0.001
Surgery	0.701	0.560 to 0.879	0.002
Admitted from home	0.677	0.489 to 0.936	0.018
Urosepsis	0.675	0.469 to 0.972	0.034

Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in Gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study

Crit Care 2014;18:596

Marya D Zilberberg^{1,2*}, Andrew F Shorr³, Scott T Micek⁴, Cristina Vazquez-Guillamet⁵ and Marin H Kollef⁶

Table 4 Predictors of receiving initially inappropriate antibiotic therapy^a

	Odds ratio	95% confidence interval	P value
Multidrug resistant	13.05	7.00-24.31	<0.001
HIV	3.64	1.02-12.95	0.046
Transferred from another hospital	2.86	2.00-4.08	<0.001
Nursing home resident	2.28	1.35-3.84	0.002
Prior antibiotics	2.06	1.47-2.87	<0.001
Polymicrobial	1.90	1.30-2.77	0.001
Congestive heart failure	1.61	1.11-2.35	0.013
APACHE II score (per 1 point)	1.05	1.02-1.07	<0.001



Dirençli Mikroorganizma Ne Zaman Düşünülmeli?

- Antibiyotik kullanımı: 90 gün içinde
- Hastanede yatış öyküsü: (>5 gün)
- Toplumda ve hastanede antibiyotik direncinin yüksek olması
- Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon
 - Hastanede yatış : 90 gün içinde > 2gün
 - Bakımevinde yaşamak
 - Evde antibiyotik infüzyonu
 - Kronik diyaliz: 30 gün içinde
 - Evde yara bakımı
 - Evde beraber yaşayan kişilerde ilaca dirençli patojen taşıyıcılığı
- İmmünosüpressif hastalık veya tedavi



Dirençli Mikroorganizmalarda Antibiyotik Tedavisi Nasıl Olmalı?

- Standart antibiyotikleri **yüksek dozda** uygulama
(Yan etki !!!!)
- **Standart olmayan**, henüz direnç gelişmemiş antibiyotikleri (kolistin/sulbaktam/tigesiklin/rifampisin) uygulama
(Tedavi başarısızlığı-yan etki !!!)
- **Kombinasyon tedavisi** uygulama
(Doz ???)



Hangi Antibiyotik ?

- Antibiyotik de-eskalasyonu
- Lokal rehberler
- Kısıtlı/dönüşümlü antibiyotik



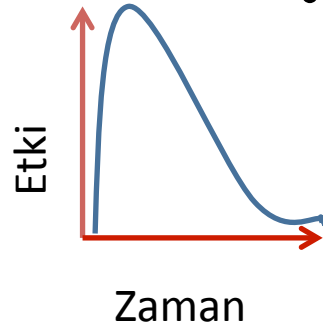
Hangi Dozda ve Nasıl Uygulanmalı?

FARMAKODİNAMİK ÖZELLİKLER

- Etki Spektrumu
- Antibakteriyel Etki
 - Zamana bağlı
 - Konsantrasyona bağlı

FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLER

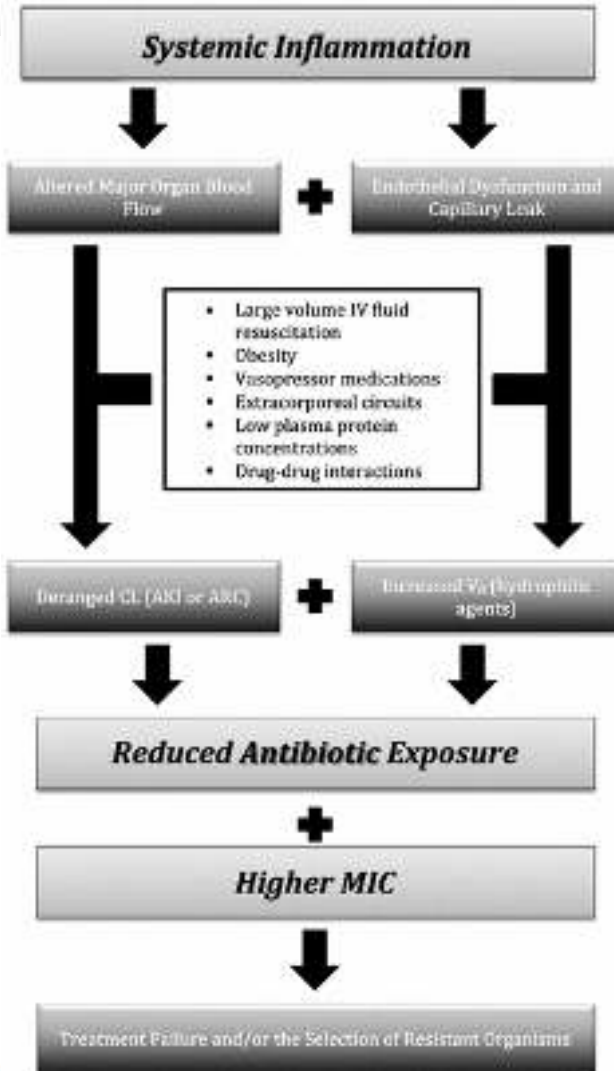
- Emilimi
- Dağılım
- Proteine bağlanma
- Metabolizma
- Atılım



KLİNİK BAŞARI



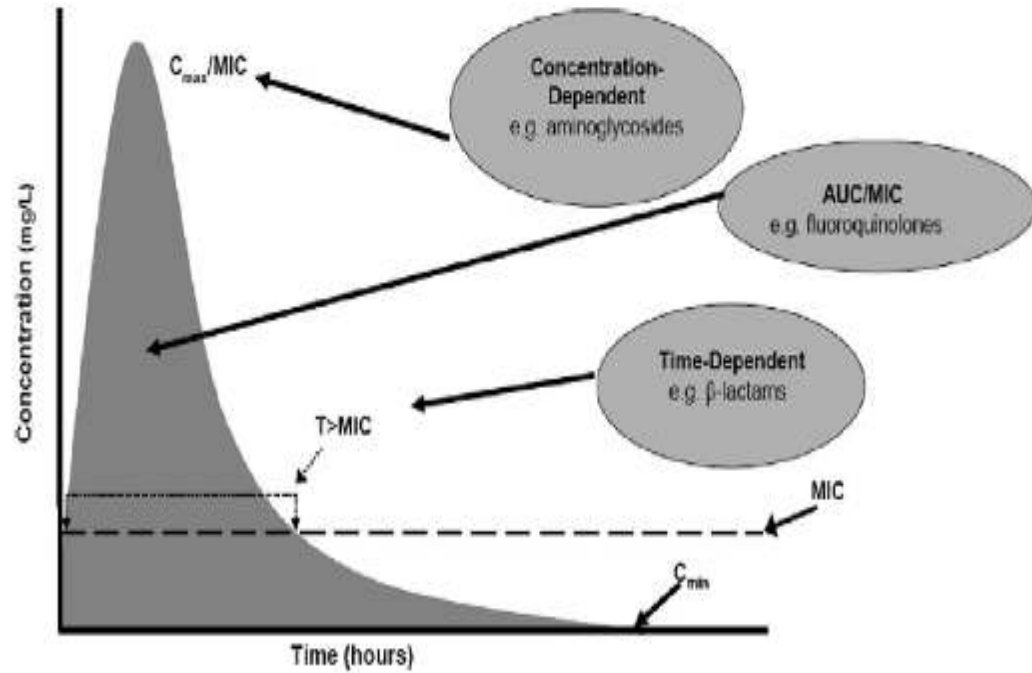
Sepsis Hastalarında FK/FD Parametreleri Neden Değişir?





Hangi Dozda ve Nasıl Uygulanmalı?

- **Zamana bağlı etki:** Etki, ilaç konsantrasyonu MIC düzeylerinin 2-4 katına ulaştığında ve sürekli bu konsantrasyonda kaldığında (**sürekli infüzyon**) artar
- **Konsantrasyona bağlı etki:** Etki, ilaç konsantrasyonu arttıkça artar
- **Konsantrasyona bağlı kalıcı etkisi olan, zamana bağlı etki gösteren antibiyotikler**





FK/FD Parametreler

Antibiyotik Sınıfı	FK/FD Parametre
Beta-laktamlar Karbapenemler Linezolid Eritromisin Klaritromisin Linkozamid	$T > MIC$ Zamana bağlı etki Minimum veya orta düzeyde postantibiyotik etki
Aminoglikozidler Metronidazol Kinolonlar Telitromisin Daptomisin Kinopristin/dalfopristin Kolistin	C_{maks} / MIC Konsantrasyona bağlı etki
Kinolonlar Aminoglikozidler Azitromisin Tetrasiklinler Glikopeptidler Tigesiklin Kinopristin/dalfopristin Linezolid	AUC_{0-24} / MIC Konsantrasyona bağlı kalıcı etki Zamana bağlı etki



Proteine Bağlanma

- Serbest ilaç düzeyi farmakolojik etkiden ve yan etkilerden sorumludur
- Serbest ilaç düzeyi arttıkça, eliminasyon ve dağılım hacmi artar
- Hipoalbuminemi, proteine bağlanma oranı yüksek (>%90) olan ve böbrekten atılan antibiyotiklerin FK'ini etkiler
 - Ertapenem
 - Seftriakson
 - Teikoplanin
 - Oksasilin, vb.

DAĞILIM HACMI

Lipofilik antibiyotikler:

- Yüksek dağılım hacmi

• Dağılım Hacminin Değişmesi Hidrofilik Antibiyotiklerin FK Etkiler

- Kinolonlar
- Makrolidler
- Tetrasiklinler (Tigesiklin)
- Kloramfenikol
- Rifampisin

Hidrofilik antibiyotikler:

- Düşük dağılım hacmi

- Beta-laktamlar
- Aminoglikozidler
- Daptomisin
- Glikopeptid
- Linezolid
- Kolistin



DAĞILIM HACMİ





ANTİBİYOTİK ELİMİNASYONU

- Akut böbrek yetmezliği ve aralıklı veya sürekli renal replasman tedavisi antibiyotiklerin FK/FD değişmektedir
- Beta-laktam antibiyotiklerde, tedavinin ilk 48 saatinde böbrek dozu ayarlanmasına gerek yok



ANTİBİYOTİK ELİMİNASYONU

- Multiple travma
- Travmatik beyin hasarı
- Menenjit
- Postoperatif hastalar
- Yanık
- VIP
- Gebelik
- SIRS

Renal klirens





SEPSİS

Kardiyak Output
Metabolizma ↑

Kapiller geçirgenlik te
artış&/veya protein
bağlanmada
değişiklik

Normal organ
fonksiyonu

Organ disfonksiyonu

CrCL ↑

Dağılım hacmi ↑

Dağılım hacmi
normal

CrCL ↓

**TEDAVİ
BAŞARISIZLIĞI**

Normal Plazma
Konsantrasyonu

TOKSİSİTE

Konsantrasyonu



ANTİBİYOTİK DUYARLILIĞI

- MİK yükselince etkinlik





FK/FD Değişikliklerde Ne Yapılmalıdır?

FK Değişiklikler	Doz önerileri
Dağılım hacminin artması	Kiloya göre doz ayarlaması İlaç düzeyinin takibi
Renal eliminasyonun değişimi	Toplam günlük dozun artırılması Dozun daha sık aralıklarla uygulanması Sürekli/uzamış infüzyon İlaç düzeyinin takibi
Serbest ilaç düzeyinin değişimi	Yükleme dozunun artırılması Doz sıklığının artırılması Sürekli/uzamış infüzyon Serbest ilaç düzeyinin takibi
Antibiyotik duyarlılığının azalması	Toplam günlük dozun artırılması Sürekli/uzamış infüzyon İlaç düzeyinin takibi (erken dönemde)



ANTİBİYOTİK TEDAVİSİNDE BAŞARI

Yükleme dozu

- ✓ Etkin tedavi konsantrasyonlarına hızla ulaşılır
- ✓ Yükleme dozu sonrası organ fonksiyonlarına göre doz ayarlaması yapılır
 - Aminoglikozidler
 - Beta-laktamlar
 - Glikopeptidler
 - Tigesiklin
 - Kolistin



ANTİBİYOTİK TEDAVİSİNDE BAŞARI

Sürekli veya Uzamış İnfüzyon

- Zamana bağlı antibiyotiklerde, doz aralıklarında yeterli ilaç konsantrasyonunun ($>MİK$) olması önemlidir
- Sık aralıklarla uygulama veya sürekli veya uzamış infüzyon uygulanabilir
- Yükleme dozunu sürekli veya uzamış infüzyon takip etmeli
 - Beta-laktamlar
 - Vankomisin



ANTİBİYOTİK TEDAVİSİNDE BAŞARI

İlaç Düzeyinin Takibi

- Beta-laktamlar
- Karbapenemler (meropenem 4-10 mg/L)
- Glikopeptidler (vankomisin 20-40 mg/L, teikoplanin 10-20mg/L)
- Aminoglikozidler (gentamisin,tobramisin,netilmisin 6-10 mg/L, amikasin 12-20 mg/L)
- Kolistin (8 mg/L)



Ne Kadar Süre?

- Enfeksiyon odağı
- Enfeksiyon şiddeti
- Odak kontrolü
- Etken mikroorganizma
- Komplikasyon varlığı

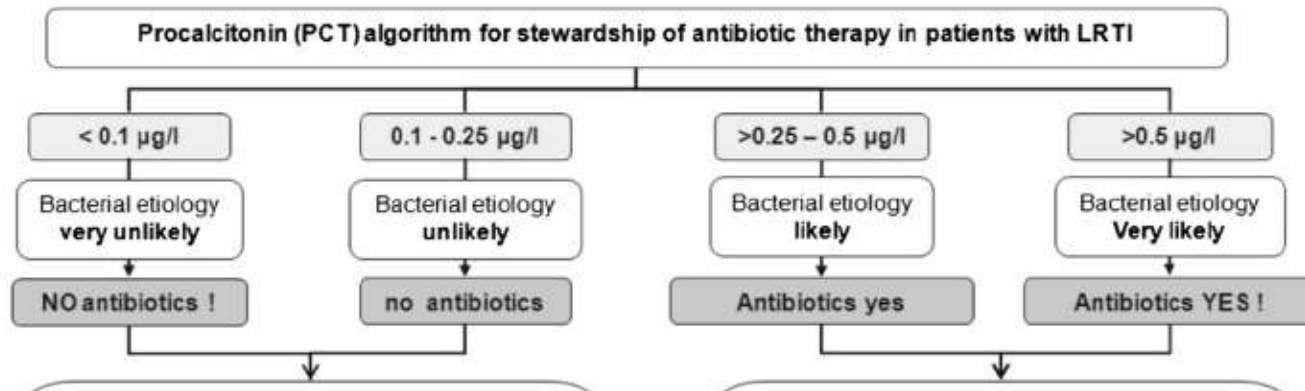


Ne Kadar Süre?

- Pnömoni 10-14 gün
- Üriner sistem enfeksiyonu 3-14 gün
- Kan dolaşımı enfeksiyonu 10-14 gün
- Intraabdominal enf. 4-7 gün
- Yumuşak doku enf. 7-10 gün

Biomarker-guided antibiotic therapy in adult critically ill patients: a critical review

Pedro Póvoa^{1,2*} and Jorge I F Salluh^{3,4}



TEDAVİ SÜRESİ

PCT düzeyi 3,5,7. günlerde değerlendirir

Eğer başlangıç değerinden >%80 düşmüş ise veya <0.5 ng/mL ise tedaviyi kes

Eğer PCT yüksek ise tedavi başarısızlığı, enfeksiyöz komplikasyonlar veya süperenfeksiyon düşün

- Compromised host defense (e.g. immunosuppression other than corticosteroids)
- Concomitant infection in need of antibiotics

- >0.25-0.5 µg/l: 3 days
- >0.5 - 1.0 µg/l: 5 days
- >1.0 µg/l: 7 days

Figure 1 Procalcitonin algorithm for stewardship of antibiotic therapy; adapted from [10].



Ne Kadar Süre?

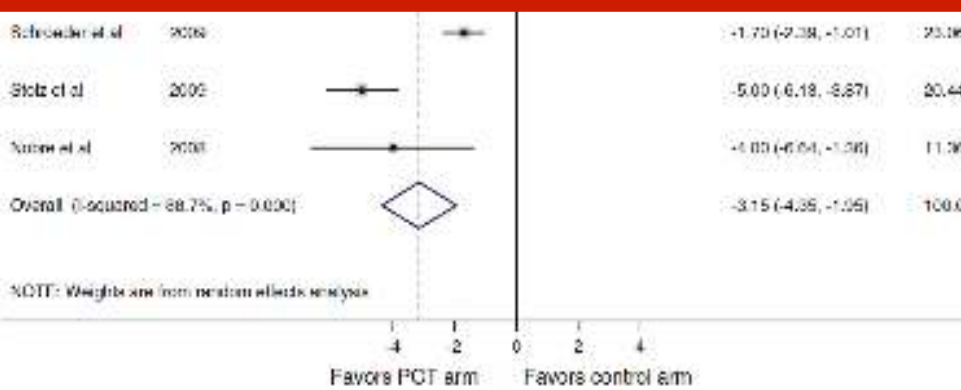
Dimitrios K. Matthaïou
 Georgia Ntani
 Marina Kontogiorgi
 Garyfallia Poulakou
 Apostolos Armaganidis
 George Dimopoulos

An ESICM systematic review and meta-analysis of procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms in adult critically ill patients

Intensive Care Med (2012) 38:940–949

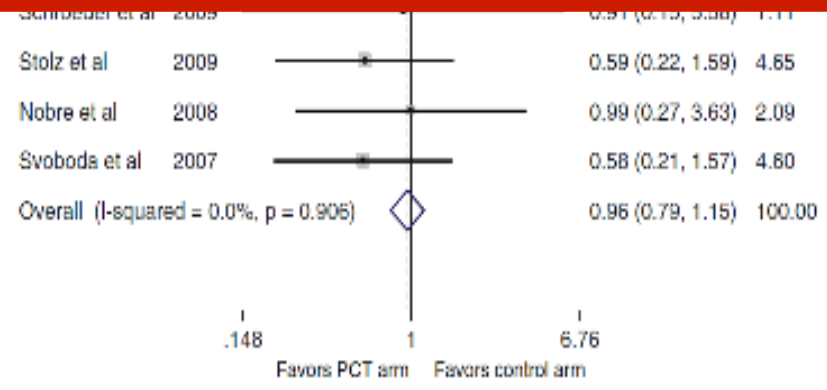
Duration of antibiotic therapy for the first episode of infection

Study	Year	WMD (95% CI)	Weight
Schroeder et al	2008	-1.70 (-2.08, -1.01)	23.06
Stolz et al	2009	-5.00 (-6.18, -3.87)	20.44
Nobre et al	2008	-1.00 (-1.64, -0.36)	11.36
Overall (I-squared = 88.7%, p = 0.000)		-3.15 (-4.35, -1.95)	100.0



28-days mortality

Study	Year	OR (95% CI)	Weight
Schroeder et al	2008	0.91 (0.43, 3.00)	1.11
Stolz et al	2009	0.59 (0.22, 1.59)	4.65
Nobre et al	2008	0.99 (0.27, 3.63)	2.09
Svoboda et al	2007	0.58 (0.21, 1.57)	4.60
Overall (I-squared = 0.0%, p = 0.906)		0.96 (0.79, 1.15)	100.00



ANCAK Algoritmalar Klinik ve laboratuvar Bulgulari ile Değerlendirilmeli



Antibiyotik Dozu ve Uygulanması



Önerilen Dozlar Her Hastaya Uyar mı?

**ONE SIZE DOES NOT FIT ALL.
KEEP TRYING...**



***AND EVENTUALLY YOU WILL FIND THE
PERFECT FIT.***



SONUÇ

KNOW YOUR SEPSIS SIX.

1. GIVE HIGH-FLOW OXYGEN
2. TAKE BLOOD CULTURES
3. GIVE IV ANTIBIOTICS
4. GIVE A FLUID CHALLENGE
5. MEASURE LACTATE
6. MEASURE URINE OUTPUT

BY DOING THESE SIX SIMPLE THINGS IN THE FIRST HOUR,
YOU CAN DOUBLE YOUR PATIENT'S CHANCE OF SURVIVAL.

ILLUSTRATION BY
PADDY BEAUMONT





TEŞEKKÜRLER