

Sepsiste Antibiyotiklerin Erken Kesilmesi

Sepsis: Anlaşılması Zor Bir Sendrom!

Dr. Mustafa Kemal ÇELEN

Wisely Antibiotic Use?

- Zamanlama
- Uygun ampirik tedavi - Prognoz
- Klavuzlar yeterli mi?
- Ampirik tedavi seçiminde yol göstericiler
- FK/FD
- Fungal sepsis – Antifungal tedavi
- De-eskalasyon
- Kombinasyon tedavisi
- Tedavi süreleri
- Viral enfeksiyonlar
- Kaynak kontrolü

Sepsis

- Sepsis: Enfeksiyona karşı disregüle konak yanıtının neden olduğu yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu
- Organ Disfonksiyonu: Toplam SOFA skorunda ≥ 2 akut değişim

Singer M et al. JAMA 2016

Table 1. Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score^a

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
Pao ₂ /Fio ₂ , mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, ×10 ³ /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
Cardiovascular					
	MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) ^b	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 ^b	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^b
Central nervous system					
Glasgow Coma Scale score ^c	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d				<500	<200

Abbreviations: Fio₂, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; Pao₂, partial pressure of oxygen.

^a Adapted from Vincent et al.²⁷

^b Catecholamine doses are given as μg/kg/min for at least 1 hour.

^c Glasgow Coma Scale scores range from 3-15; higher score indicates better neurological function.

Antibiyotik Tedavisi - Zamanlama

- Sepsis – septik şok tanısından sonraki ilk 1 saat içinde IV antibiyotik tedavisi başlanmalıdır(güçlü öneri-orta kalitede kanıt)

Rhodes A et al. Intensive Care Med 2017

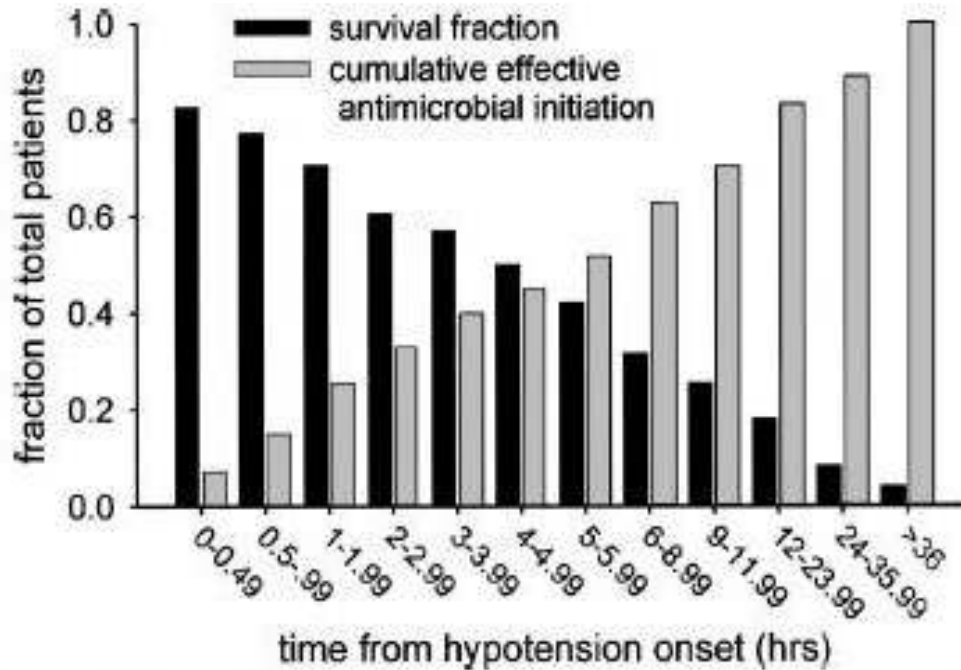
Antibiyotik Tedavisi – Ne Zaman?

- 2731 septik şoklu hasta
- Yaş 62.7 ± 16.4 , %54.3 erkek
- APACHE II 26 ± 8.6
- %58.1 toplum kökenli enfeksiyon
- Dokümante enfeksiyon %77.9
- Düşük doz steroid 657 hastada kullanılmış
- Kaynak kontrolü 1068 hastada(açık cerrahi ya da perkütan drenaj)

Antibiyotik Tedavisi – Ne Zaman?

- 2731 hastada mortalite %56.2
- 19 hasta ölüm öncesi etkili antibiyotik almamış
- 558 hasta hipotansiyon öncesi etkili antibiyotik almış
- 2154 hasta hipotansiyon başladıktan sonra etkili antibiyotik almış ve mortalite %58

Antibiyotik Tedavisi – Ne Zaman?



Reküren veya sürekli hipotansiyon başladıktan sonraki ilk 6 saatte, her saatlik gecikmede sağkalımda ortalama %7.6 azalma (%3.6-9.9)

Figure 1. Cumulative effective antimicrobial initiation following onset of septic shock-associated hypotension and associated survival. The x-axis represents time (hrs) following first documentation of septic shock-associated hypotension. *Black bars* represent the fraction of patients surviving to hospital discharge for effective therapy initiated within the given time interval. The *gray bars* represent the cumulative fraction of patients having received effective antimicrobials at any given time point.

Antibiyotik Tedavisi – Ne Zaman?

- Hipotansiyon sonrası etkili antibiyotik-sağkalım
 - İlk 30 dk. %82.7
 - İkinci 30 dk. %77.2
 - 6. saatte %42
- Hipotansiyon sonrası etkili antibiyotik için geçen zaman
 - Ortanca 6 saat
 - Ortalama Ortalama 13.51 ± 0.45 saat

Antibiyotik Tedavisi – Ne Zaman?

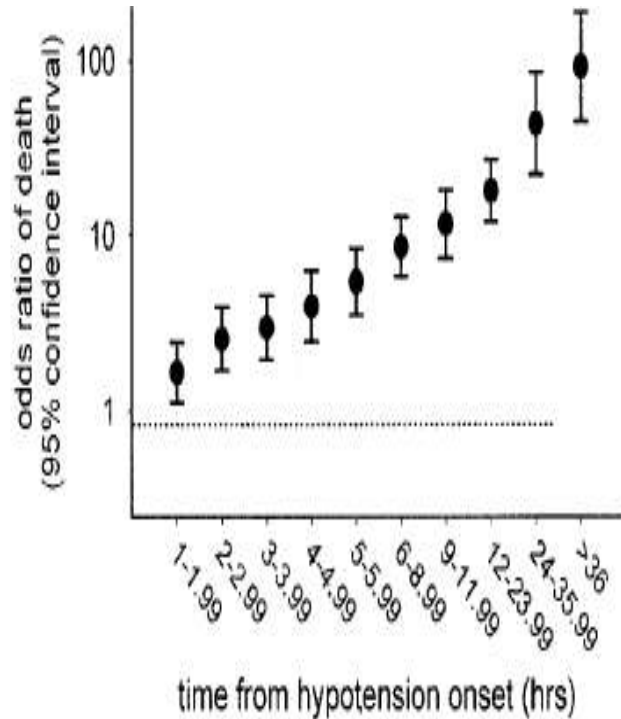



Figure 2. Mortality risk (expressed as adjusted odds ratio of death) with increasing delays in initiation of effective antimicrobial therapy. Bars represent 95% confidence interval. An increased risk of death is already present by the second hour after hypotension onset (compared with the first hour after hypotension). The risk of death continues to climb, though, to >36 hrs after hypotension onset.

- İlk 1 saate göre 2. saatte etkili AB verilmesi, hastane içi mortalite oranını artırıyor(OR 1.67; %95 CI, 1.12-2.48)
- Etkili antibiyotiğe kadar geçen zaman ile prognoz arasında güçlü ilişki mevcut($p < 0.0001$)


Ampirik Antibiyotik Tedavisi

- Ampirik tedavi tüm olası etkenleri kapsamalıdır(güçlü öneri-orta kalitede kanıt)
- Kültür- antibiyogram sonucuna ve/veya yeterli klinik iyileşmeye göre de-eskalasyon yapılmalıdır(BPS) 

Ampirik Antibiyotik Seçimi

- Anamnez
- Klinik durum
- Lokal epidemiyoloji

Ampirik Antibiyotik Seçimi

- Hastaya ait faktörler
 - Enfeksiyonun yeri
 - Altta yatan hastalık
 - Kronik organ yetmezliği
 - Kullandığı ilaçlar
 - İnvazif işlem ve cihazlar Kontaminasyon mu?
 - Bağışıklığın kırılması Kolonizasyon mu?
 - İmmünsüpresyon Enfeksiyon mu?
 - Dirençli bakteri ile enfeksiyon ya da kolonizasyon 
 - Son 3 ay içinde antibiyotik kullanımı
 - Enfeksiyon hangi ortamda gelişmiş



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Official Publication of the Brazilian Society of Anesthesiology
www.sba.com.br



SCIENTIFIC ARTICLE

Bacterial colonization due to increased nurse workload in an intensive care unit



Ilker Onguc Aycan^{a,*}, Mustafa Kemal Celen^b, Ayhan Yilmaz^c,
Mehmet Selim Almaz^d, Tuba Dal^e, Yusuf Celik^f, Esef Bolat^g

Conclusion: The risk of nosocomial infection development in an intensive care unit is directly correlated with increased nurse workload, applied intervention, and length of stay. Understaffing in the intensive care unit is an important health problem that especially affects care-needing patients. Nosocomial infection development has laid a heavy burden on the economy of many countries. To control nosocomial infection development in the intensive care unit, nurse workload, staffing level, and working conditions must be arranged.

Sepsis tedavisinde seçilen antibiyotik

1.Bakterisidal olmalı

2.IV verilmelidir

Toplum Kökenli Sepsis

Üriner Sistem ?

3.kuşak sefalosporin(Seftriakson veya Sefotaksim) veya Florokinolon

Pnömoni ?

2.(Sefuroksim) veya 3. kuşak sefalosporin(Seftriakson veya Sefotaksim) veya Ampisilin/Sulbaktam

Legionella şüphesi varsa makrolid veya florokinolon tedaviye eklenir.

Toplum Kökenli Sepsis

Intraabdominal Enfeksiyon ? Pelvik Enfeksiyon ?

Ampisilin/Sulbaktam+Aminoglikozid

Sefotaksim veya Seftriakson+Metronidazol

Klindamisin+Aminoglikozid

Cilt ve Yumuşak Doku?, Toksik Şok Sendromu?

Sefazolin Ampisilin/

Sulbaktam

Kaynak belli değilse

3.kuşak sefalosporin + Metronidazol

Ampisilin/Sulbaktam ± Aminoglikozid

Ampirik Tedavi Seçimi(SSC-2012)

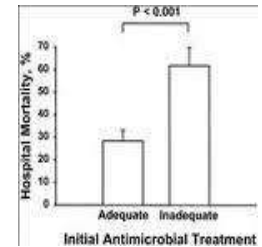
- Kombinasyon 3-5 gün sürdürülmeli ve daha sonra de-eskalasyon
- Kritik hastalarda kombinasyon yararlı
 - Yüksek direnç oranları
 - Ampirik tedavinin uygunluğukombinasyonda daha yüksek

Kombinasyon – Uygun Tedavi

- 305 hasta(1997-2002) – *P. aeruginosa* bakteriyemisi
- 64 hastada mortalite(%21)
- Başlangıçtaki uygun tedavi mortaliteyi anlamlı olarak azaltıyor(%17.8-30.7,p=0.018)
- Kombinasyon tedavisi alanlarda başlangıç uygun antibiyotik tedavisi anlamlı olarak yüksek(%79.4-65.5,p=0.011)
- Kombinasyon öneriliyor

Kan Dolaşımı Enfeksiyonu – Yeterli Antibiyotik Tedavisi

- 1997-1999
- 4913 YBÜ hastası
- 492(%10) hastada kan dolaşımı enfeksiyonu
- Mortalite %38.4(189 hasta)
- Yeterli AB tedavisi mortalitesi %28.4
- Yetersiz AB tedavisi mortalitesi %61.9
OR 2.18, $p < 0.001$
- Yetersiz AB tedavisi mortalite için bağımsız risk faktörü (AOR 6.86, $p < 0.001$)



Antibiyotik Dozları - Sepsis - PK/PD

- Antibiyotik dozları, PK/PD ilkeleri ve sepsis veya septik şoktaki hastalardaki özgül ilaç özellikleri dikkate alınarak hesaplanmalıdır (BPS)

YBÜ – Fungal İnfeksiyon – EPIC II

- 1265 YBÜ – 75 ülke
- 8 Mayıs 2007
- 14414 hasta (13976 erişkin)
- İnfeksiyon oranı %51
- İnfeksiyonu olan hastaların %70'inde dokümante infeksiyon mevcut
- %19 fungal
- Antifungal kullanım oranı %16

EPIC II - Kandidemiler

- 14414 hasta
- 99 hastada kandidemi – 6.9/1000 hasta
- 61 hastada kandidemi, 38 hastada polimikrobiyal
- *Candida albicans*(70 hasta)
- Kandidemilerde mortalite %42.6

Risk Değerlendirme Stratejileri

- 1998-1999, İspanya, 73 YBÜ
- >18 yaş, 7 gün yatış
- Yatışta ve haftada bir tarama kültürü
- 1669 hasta
 - 719 hastada kolonizasyon ve enfeksiyon yok
 - 883 hastada kolonizasyon
 - 97 hastada(%5.3) kanıtlanmış İK

Leon C et al. Crit Care Med 2006

Risk Değerlendirme Stratejileri

- Bağımsız risk faktörleri
 - Cerrahi sonrası YBÜ
 - TPN
 - Ciddi sepsis
 - Kolonizasyon
- Risk faktörlerinden “Kandida Skoru”
- Skor >2.5 alındığında
 - Duyarlılık %81
 - Özgüllük %74

Leon C et al. Crit Care Med 2006

Kandida Skoru YBÜ'de Yararlı mı?

- 36 Dahili-Cerrahi YBÜ
- 2006-2007
- 1107 nötroopenik olmayan erişkin hasta
- YBÜ yatış süresi ≥ 7 gün
- 215 hastada kolonizasyon veya İK yok
- 834 hastada kolonizasyon
- 58 İK(37 kandidemi, 19 peritonit, 1 endoftalmit, 1 kandidemi + peritonit

Leon C et al. Crit Care Med 2009

Kandida Skoru YBÜ'de Yararlı mı?

- CS < 3 İK %2.3
- CS ≥ 3 İK %13.8, p≤0.001

- CS = 3 İK %8.5
- CS = 4 İK %16.8
- CS = 5 İK %23.6

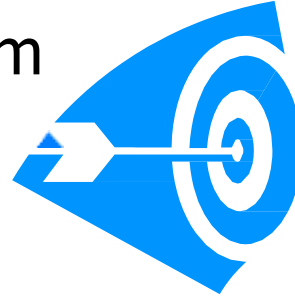
- CI ≥ 5 İK %8.7
- CI < 5 İK %3.9

Kandida Skoru, Kolonizasyon İndeksi ve Beta-Glukan

- 377 sepsisli hasta
- YBÜ>5 gün, 95 hasta
- Kan kültürü, CS, CI, BG
- 16(%16.8) kanıtlanmış invazif fungal infeksiyon
- 14'ü invazif kandidiyaz(13 kandidemi)
 - 13 BG(+)
 - 10 CS \geq 3
 - 7 CI \geq 5

Deeskalasyon Tedavi Yöntemi

- En uygun geniş spektrum ile hemen başla
- Daha sonra kültür ve duyarlılığa göre spektrumunu daralt(tedaviyi zayıflatmadan)
- Uygun doz
- Uygun doz araları
- Optimum tedavi
- Serum düzeyleri
- İlaç etkileşimleri
- Tedavi süresi



- Enfeksiyon yeri ve ciddiyeti
- Hastaya ait faktörler
- Lokal epidemiyoloji ve direnç oranları

De-eskalasyon

- Antibiyotik tedavisi günlük olarak değerlendirilmeli ve de-eskalasyon yapılmalıdır(1B)
- De-eskalasyon hedefleri yeterli tedavinin önüne geęmemelidir

Sepsis ve Septik Şok De-eskalasyon

- Prospektif gözlemsel çalışma
- 712 sepsis veya septik şoklu hasta
- 628 hasta değerlendirilebilmiş
- 219(%34.9) hastada de-eskalasyon

Sepsis ve Septik Şok

De-eskalasyon

- Mortalite için bağımsız risk faktörleri
 - Septik şok
 - Kültür sonuçlandığında SOFA skoru
 - Yetersiz ampirik antibiyotik tedavisi
- De-eskalasyon mortalite açısından koruyucu(OR 0.58; %95 CI 0.36-0.93)

Kombinasyon Tedavisi

- *Pseudomonas aeruginosa*
- Karbapenem dirençli *K.pneumoniae*
- *Acinetobacter baumannii*

Tedavi Süreleri

- Sepsis ve septik şokta 7-10 gün yeterli(zayıf öneri-düşük kalitede kanıt)
- Klinik yanıtın geç geldiği, enfeksiyon odağının drene edilemediği, *Staphylococcus aureus* bakteriyemileri, bazı viral ve fungal enfeksiyonlar, nütropeni, bağışıklığı kırılmış hastalarda daha uzun olabilir(zayıf öneri-düşük kalitede kanıt)

Tedavi Süreleri

- Etkili odak kontrolünü takiben hızlı yanıt alınan intraabdominal enfeksiyonlarda ve anatomik olarak komplike olmayan ürosepsiste tedavi daha kısa olabilir(zayıf öneri-düşük kalitede kanıt)
- De-eskalasyon için günlük değerlendirme(BPS)

Kateterle İlişkili Kan Dolaşımı Enfeksiyonları

- *S.aureus* \geq 14 gün
- GNB 7-14 gün
- KNS 5-7 gün

Mermel LA et al. Clin Infect Dis 2009

İntraabdominal Enfeksiyonlar

- İntraabdominal enfeksiyonlar: Eğer odak kontrolü sağlanmışsa tedavi süresi 4-7 gün(B-III)
- Cerrahi sonrası gelişen gram (+) bakteri enfeksiyonları: Düşkün bir hasta değilse ya da bağışıklığı kırılmış bir hasta değilse 7 gün geçilmemelidir

Mazuski JE. Surgical Infections 2002
Solomkin JS et al. Clin Infect Dis 2010

Tedavi Süreleri

- Tedavi sürelerinin kısaltılmasında PCT'nin kullanılması destekleniyor(zayıf öneri-düşük kalitede kanıt)
- Sepsis tanısı alan, daha sonra klinik olarak enfeksiyon varlığının kanıtı sınırlı olan hastalarda PCT düzeylerinin antibiyotiklerin kesilmesi için kullanılması destekleniyor(zayıf öneri-düşük kanıt düzeyi)
- PCT tek başına kullanılmaz, klinik değerlendirmeye ek ve destek olarak kullanılır

The use of procalcitonin for the management of sepsis in internal medicine wards: current evidences.

Tosoni A^{1,2}, Paratore M^{1,2}, Piscitelli P³, Addolorato G^{1,2}, De Cosmo S³, Mirijello A⁴; Internal Medicine Sepsis Study Group.

+ Collaborators (9)

- Author information

- 1 "Internal Medicine and Alcohol Related Disease" Unit, Department of Internal Medicine and Gastroenterology, A. Gemelli Hospital, Catholic University of Rome, Rome, Italy.
- 2 Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS Research Hospital, Rome, Italy.
- 3 Internal Medicine Unit, Department of Medical Sciences, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Foggia, Italy.
- 4 Internal Medicine Unit, Department of Medical Sciences, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Foggia, Italy - a.mirijello@operapadrepio.it.

PCT iyi bir biomarker mı?

Abstract

Procalcitonin (PCT) is a circulating polypeptide produced in response to bacterial infections. Studies conducted in the Intensive Care Unit (ICU) setting have demonstrated its utility as a biomarker of bacterial infection and sepsis. Thus, PCT is widely used to distinguish between sepsis and SIRS, and to guide antibiotic therapy. At present sepsis represents a frequent diagnosis among patients admitted to Internal Medicine (IM) departments. Basing on the knowledge derived from ICU studies, the use of PCT has become routine in non-intensive wards, contributing to improve the management of sepsis. However, some differences between the two populations of patients - the IM being older, affected by multiple chronic comorbidities and lacking of invasive monitoring - could limit the generalizability of ICU results. Most of the studies on PCT conducted in the IM setting have focused on chronic obstructive pulmonary disease, pneumonia and sepsis. Although PCT represents one of the best biomarker available in routine clinical practice, there are uncertainties on the optimal cut-offs to be used for starting or discontinuing antibiotic treatment in patients with suspected bacterial infection or sepsis, for predicting outcome and on the role of PCT variations during antibiotic treatment. Moreover, several diseases can produce an elevation of PCT levels, thus producing false positive results. This represents a narrative review summarizing current evidences on PCT for the management of sepsis in an Internal Medicine wards, highlighting differences with ICU, with a special focus on the role of PCT variations as predictor of outcomes in non-ICU wards.

Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial



Evelien de Jong, Jos A van Oers, Albertus Beishuizen, Piet Vos, Wytze J Vermeijden, Lenneke E Haas, Bert G Loef, Tom Dormans, Gertrude C van Melsen, Yvette C Kluiters, Hans Kemperman, Maarten J van den Elsen, Jeroen A Schouten, Jörn O Streefkerk, Hans G Krabbe, Hans Kieft, Georg H Kluge, Veerle C van Dam, Joost van Pelt, Laura Bormans, Martine Bakelman Otten, Auke C Reidinga, Henrik Endeman, Jos W Twisk, Ewoudt M W van de Garde, Anne Marie G A de Smet, Jazef Kesecioglu, Armand R Girbes, Maarten W Nijsten, Dylan W de Lange

Summary

Background In critically ill patients, antibiotic therapy is of great importance but long duration of treatment is associated with the development of antimicrobial resistance. Procalcitonin is a marker used to guide antibacterial therapy and reduce its duration, but data about safety of this reduction are scarce. We assessed the efficacy and safety of procalcitonin-guided antibiotic treatment in patients in intensive care units (ICUs) in a health-care system with a comparatively low use of antibiotics.

Methods We did a prospective, multicentre, randomised, controlled, open-label intervention trial in 15 hospitals in the Netherlands. Critically ill patients aged at least 18 years, admitted to the ICU, and who received their first dose of antibiotics no longer than 24 h before inclusion in the study for an assumed or proven infection were eligible to participate. Patients who received antibiotics for presumed infection were randomly assigned (1:1), using a computer-generated list, and stratified (according to treatment centre, whether infection was acquired before or during ICU stay, and dependent on severity of infection [ie, sepsis, severe sepsis, or septic shock]) to receive either procalcitonin-guided or standard-of-care antibiotic discontinuation. Both patients and investigators were aware of group assignment. In the procalcitonin-guided group, a non-binding advice to discontinue antibiotics was provided if procalcitonin concentration had decreased by 80% or more of its peak value or to 0.5 µg/L or lower. In the standard-of-care group, patients were treated according to local antibiotic protocols. Primary endpoints were antibiotic daily defined doses and duration of antibiotic treatment. All analyses were done by intention to treat. Mortality analyses were completed for all patients (intention to treat) and for patients in whom antibiotics were stopped while being on the ICU (per-protocol analysis). Safety endpoints were reinstitution of antibiotics and recurrent inflammation measured by C-reactive protein concentrations and they were measured in the population adhering to the stopping rules (per-protocol analysis). The study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT01139489, and was completed in August, 2014.

Lancet Infect Dis 2016

Published Online

February 29, 2016

[http://dx.doi.org/10.1016/](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00053-0)

[S1473-3099\(16\)00053-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00053-0)

See Online/Comment

[http://dx.doi.org/10.1016/](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00064-5)

[S1473-3099\(16\)00064-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00064-5)

VU University Medical Center,
Amsterdam, Netherlands

(E de Jong MD, A Beishuizen MD,

Prof J W Twisk PhD,

Prof A R Girbes MD); Elisabeth

Tweesteden Hospital, Tilburg,

Netherlands (JA van Oers MD,

P Vos RN, Y C Kluiters PhD);

Medisch Spectrum Twente,

Enschede, Netherlands

(A Beishuizen,

W J Vermeijden MD,

H G Krabbe PhD); Diakonessen

Hospital, Utrecht, Netherlands

(L E Haas MD); Martini Hospital,

Groningen, Netherlands

(B G Loef MD, A C Reidinga MD);

Atrium Hospital, Houten

	Procalcitonin-guided group (n=761)	Standard-of-care group (n=785)	Between-group absolute difference in means (95% CI)	p value
Antibiotic consumption (days)				
Daily defined doses in first 28 days	7.5 (4.0 to 12.8)	9.3 (5.0 to 16.5)	2.69 (1.26 to 4.12)	<0.0001
Duration of treatment	5.0 (3.0 to 9.0)	7.0 (4.0 to 11.0)	1.22 (0.65 to 1.78)	<0.0001
Antibiotic-free days in first 28 days	7.0 (0.0 to 14.5)	5.0 (0 to 13.0)	1.31 (0.52 to 2.09)	0.0016
Mortality (%)				
28-day mortality	149 (19.6%)	196 (25.0%)	5.4% (1.2 to 9.5)	0.0122
1-year mortality	265 (34.8%)	321 (40.9%)	6.1% (1.2 to 10.9)	0.0158
Adverse events				
Reinfection	38 (5.0)	23 (2.9)	-2.1% (-4.1 to -0.1)	0.0492
Repeated course of antibiotics	175 (23.0)	173 (22.0)	-1.0% (-5.1 to 3.2)	0.67
Time (days) between stop and reinstitution of antibiotics	4.0 (2.0 to 8.0)	4.0 (2.0 to 8.0)	-0.22 (-1.31 to 0.88)	0.96
Costs				
Total cumulative costs of antibiotics	€150 082	€181 263	NA	NA
Median cumulative costs antibiotics per patient	€107 (51 to 229)	€129 (66 to 273)	€33.6 (2.5 to 64.8)	0.0006
Length of stay (days)				
On the intensive care unit	8.5 (5.0 to 17.0)	9.0 (4.0 to 17.0)	-0.21 (-0.92 to 1.60)	0.56
In hospital	22.0 (13.0 to 39.3)	22.0 (12.0 to 40.0)	0.39 (-2.69 to 3.46)	0.77

Data are median (IQR), n (%), or mean (95% CI). Between-group absolute differences were calculated using the mean values, percentage differences, and 95% CIs. NA= not applicable.

Table 2: Primary and secondary outcome measures

Özet

- Erken başlanmalı
- Uygun ampirik tedavi
- Mümkün olduğunca erken odak kontrolü
- De-eskalasyon
- Gereksiz uzatmamalı