



Sepsiste Akılcı Antibiyotik Kullanımı

Dr. Zeynep TÜRE YÜCE

Eskişehir Özel Gürlife Hastanesi

14.05.2025

Sepsis FACTS

Sepsis arises when the body's response to an infection injures its own tissues and organs. It may lead to shock, multi-organ failure, and death - especially if not recognized early and treated promptly. Sepsis is the final common pathway to death from most infectious diseases worldwide, including viruses such as SARS-CoV-2.

47 - 50
million
cases
per year¹

A white calendar icon with a grid of dates, positioned behind the text.

At least
11
million
deaths per year²

A white gravestone icon, positioned behind the text.

1 in 5 deaths
worldwide is
associated
with **sepsis**³

Five white human figure icons, with the third one from the left being greyed out, representing 1 in 5.

Sepsis Hour-1 Bundle

1

Measure lactate.



2

Obtain blood cultures before administering antibiotics.



3

Administer broad-spectrum antibiotics.



4

Begin rapid IV fluid resuscitation.



5

Apply vasopressors if hypotensive.



Reference: Evans, L. et al. (2021). Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive care medicine, 47(11), 1181–1247. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>

Lippincott®
NursingCenter®

-
- TEMEL PROBLEM NEDİR???

**ANTİMİKROBİYAL
DİRENÇ!!!!!!**



Antimikrobiyal Direnç

- Kritik hastaların tedavisinde önemli bir problem
- Gram negatif bakterilerde
- ÇİD gram negatif enfeksiyonlarda mortalite yüksek, hastanede kalış süresi uzun, maliyet fazla
- 2019 yılında, antimikrobiyal dirençle ilişkili ölüm sayısının küresel olarak **4,95 milyon olduğu tahmin ediliyordu, bunların toplam 1,27 milyonu doğrudan antimikrobiyal dirence bağlandı**
- 2050 yılına kadar 10 milyon ölüme ulaşılacağı tahmin ediliyor
- Tarım, hayvancılık, gıda ve sağlık sisteminde sorumsuzca aşırı antibiyotik

Ramasco F. Pers. Med. 2024, 14, 106

Diekema, D.J Antimicrob. Agents Chemother. 2019, 63, e00355-19.

Antimikrobiyal direnci kontrol etmeyi amaçlayan 5 strateji

1. Toplum kökenli ve nozokomiyal enfeksiyonların önlenmesinde hijyen ve su yönetimine dayalı **enfeksiyon kontrol önlemleri**
2. Enfeksiyonun önlenmesi hedefli **aşılama**
3. Medikal kullanım dışında **antibiyotik kullanımının kısıtlanması**
4. Yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi için **yatırımların arttırılması**
5. **Medikal kullanımlarda antibiyotik kullanımının minimuma indirilmesi (akılcı antibiyotik uygulamaları)**

‘Antibiotimikrobiyal stewardship’ nedir?

IDSA tanımı :

- Optimal antibiyotik seçimini (doz, süre, uygulama yolu) teşvik ederek, uygun antibiyotik kullanımını iyileştirmek ve ölçmek için koordineli müdahaleler
- Bu kavram özel bir amaç için hedeflenen bir takım uygulamalar
- İlacı başlamayanların rolü?
- ‘Uygun’, ‘rasyonel’, ‘optimal’ ?
- Hem kişisel hem de toplumsal ihtiyaçları karşılamıyor?



Sepsiste akılcı antibiyotik!!!

- Sepsiste sağ kalım kampanyaları mortaliteyi azaltmada etkili
- Yoğun eğitim ve bilişsel yardımcılarla birlikte sepsisli hastaların sonuçlarını **iyileştirme, bakımlarına öncelik verme ve tedavilerini iyileştirme**
- Bu programların odak noktası sepsis ve septik şoklu hastalar için bakımın **ilk 24-36 saati** ile sınırlıdır ve felsefeleri ampirik antibiyotik tedavisinde optimizasyon ve sürekli iyileştirmeyi içerir
- Bu tür modeller ile AMS programları arasında giderek daha fazla ittifak bulunmaktadır

Antimikrobiyal yönetim

Kendini
bil

Akılcı
başla

Sepsis/
Septik şok
doğru
yaklaşım

Tanıya
giden
zamanı
azalt

FK/FD

Deesk.
ve
günlük
kültür
sonuçları

Tedaviyi
kısalt

Otomatize
Sistem

Organiz
asyon
&
iletişim

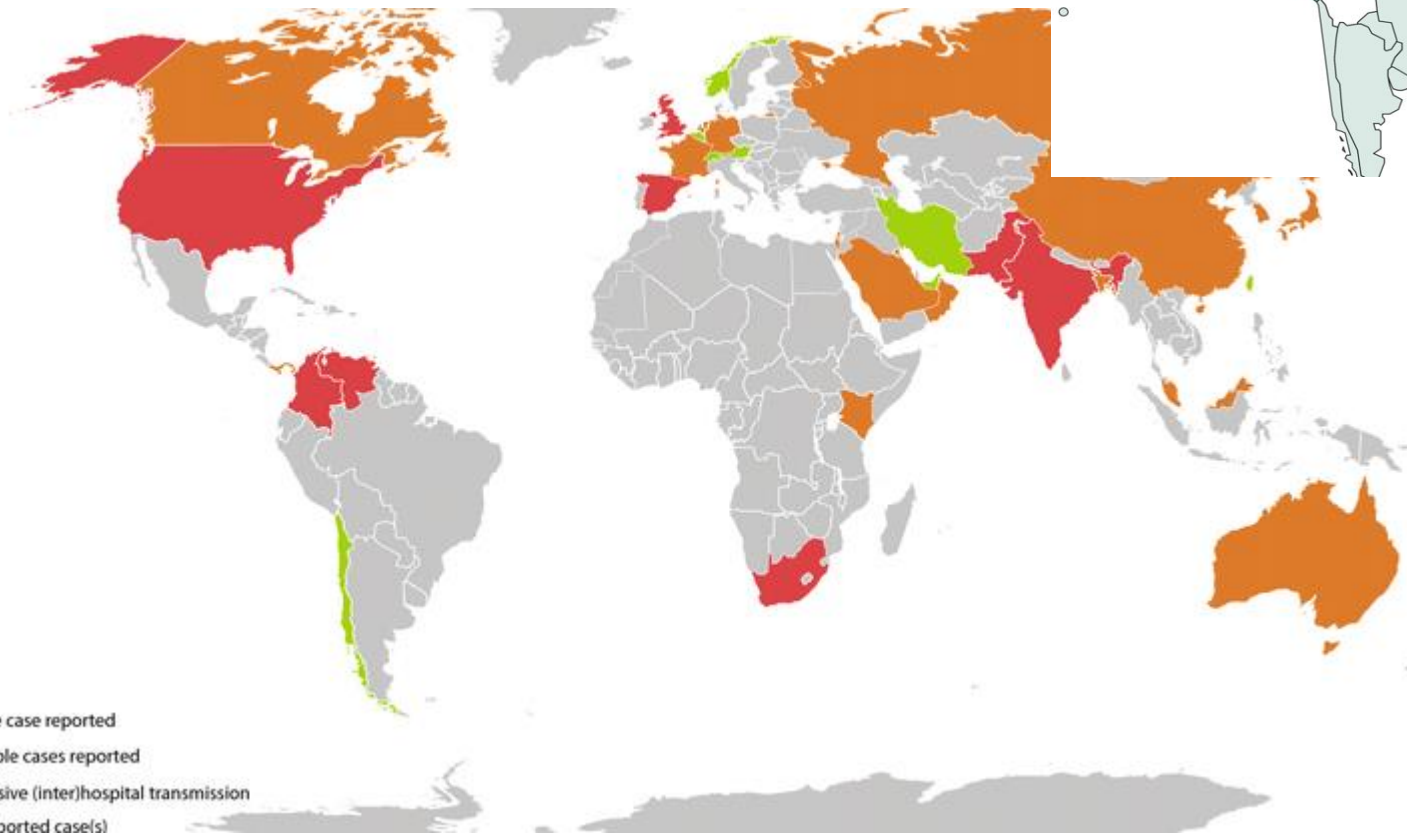
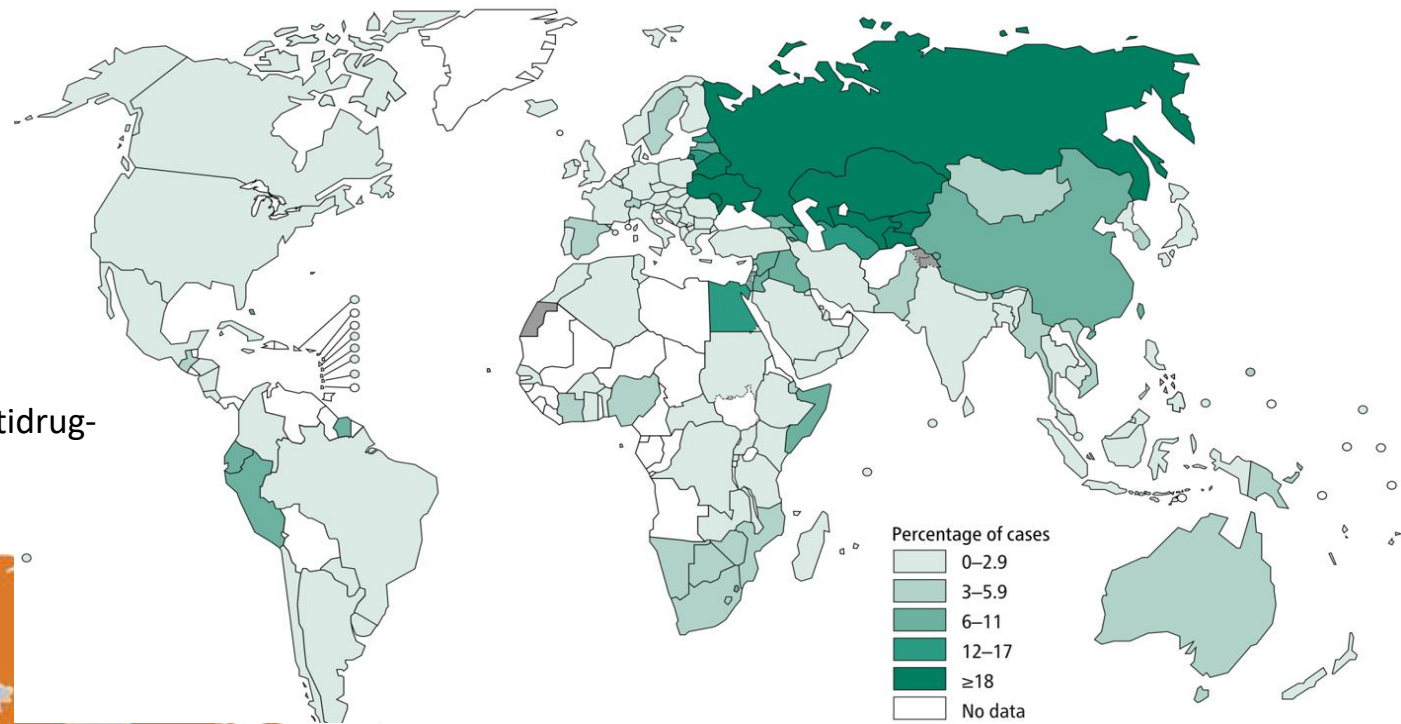
Enfeksi
yon
kontrol

Akıllıca Başla!!!

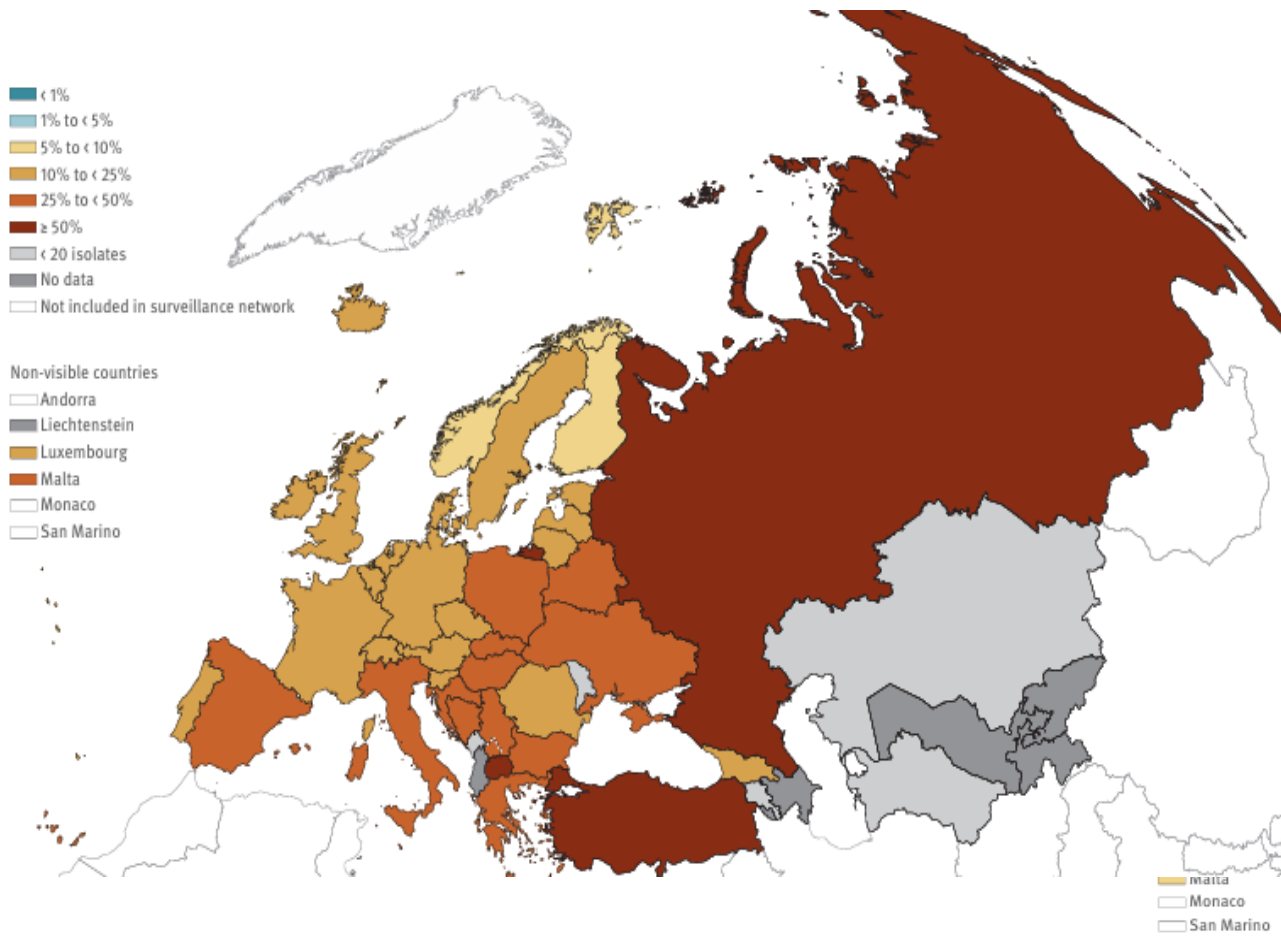
- Yalnızca enfeksiyon şüphesi veya kanıtı varsa antimikrobiyal tedaviye başlanması
- İlaç alerjileri ve diğer hasta değerlendirmeleri hakkında tam bilgi
- Erken ve etkili tedavinin başlanması
- Eşlik eden klinik semptomlara dikkat etmeden geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımından kaçınılması
- Güncel olunması
- Ünitelerde, hastanelerde ve çevrede yaygın olan yerel mikrobiyolojiyi ve direnç modellerinin akılda bulundurulması

Kendini Bil

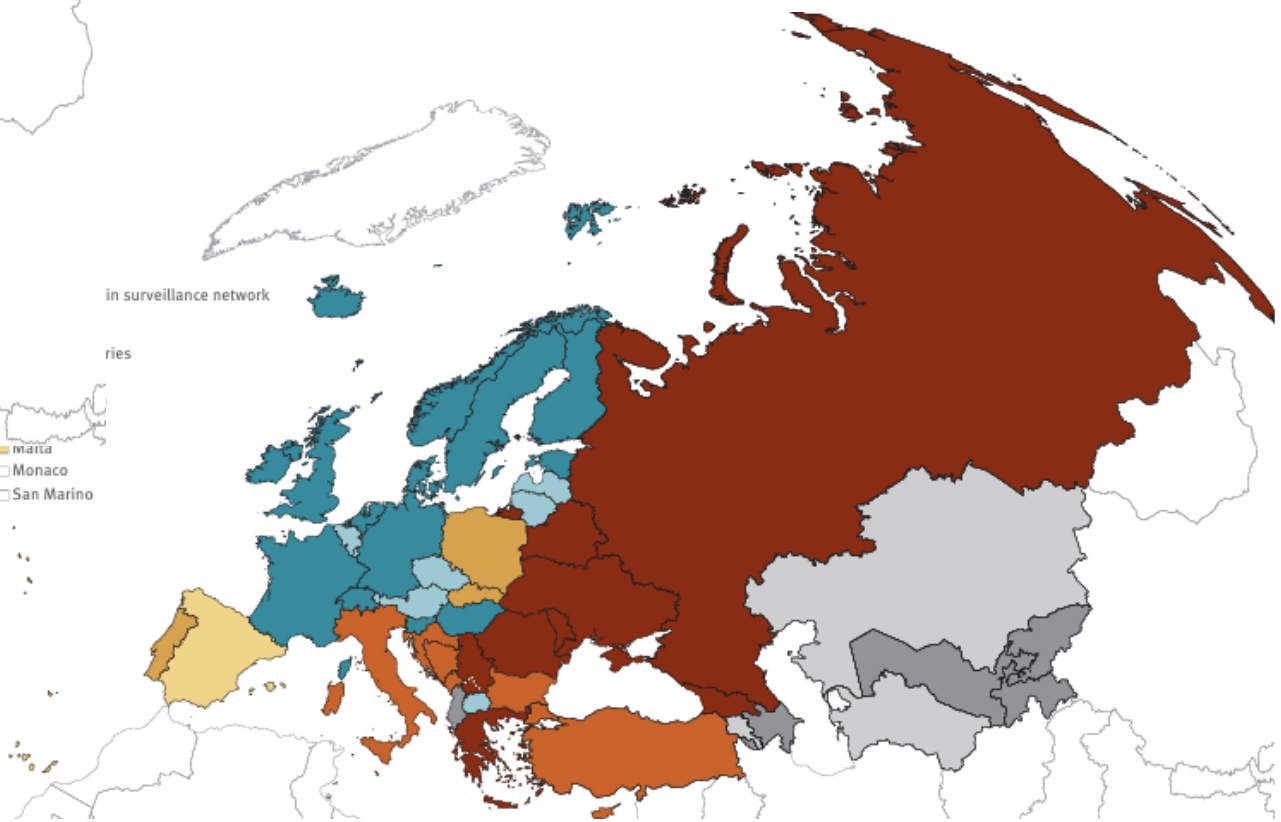
<https://journalistsresource.org/politics-and-government/multidrug-resistant-tuberculosis-research/>



de Jong AW, *Mycopathologia*.
2019;184(3):353-365.



Kendini Bil



Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 - 2021 data. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization; 2023



Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.elsevier.com/locate/amjms)

The American Journal of the Medical Sciences

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



Clinical Investigation

Epidemiology and prognosis of sepsis in cancer patients: A multicenter prospective observational study

Zeynep Ture, Assoc. Prof. Dr. ^{a,*}, Gülşen İskender, Assoc. Prof. Dr. ^b, Mustafa Serhat Şahinoğlu, MD ^c, Ezel Beste Özkara, MD ^d, Ayşe Kaya Kalem, Assoc. Prof. Dr. ^e, Esma Eryılmaz Eren, Assoc. Prof. Dr. ^f, Fatma Yekta Ürkmez, Assoc. Prof. Dr. ^g, Sinan Çetin, Assoc. Prof. Dr. ^h, Emel Azak, Assoc. Prof. Dr. ⁱ, İlknur Erdem, Prof. Dr. ^j, Jordi Rello, Prof. Dr. ^k, Emine Alp, Prof. Dr. ^e, The following are the members of EPSCAP (Epidemiology and Prognosis of Sepsis in Cancer Patients) Study Group^{l,1}

Çok merkezli gözlemsel

Prospektif

Hastaneye başvurudan 48-72 saat sonra sepsis gelişen kanser hastaları

- Herhangi bir nedenle hastaneye yatırılan kanser hastalarında nozokomiyal sepsis riskini artıran faktörler nelerdir?
- Kanser türü, enfeksiyon yeri, hastalık evresi, enfeksiyon kaynağı, mikroorganizmalar ve antimikrobiyal direnç sepsisli hastalarda mortalite için bir risk faktörü müdür?
- Sepsis gelişimi hastaneye yatırılan kanser hastalarında 90 günlük mortalite için bir risk faktörü müdür?

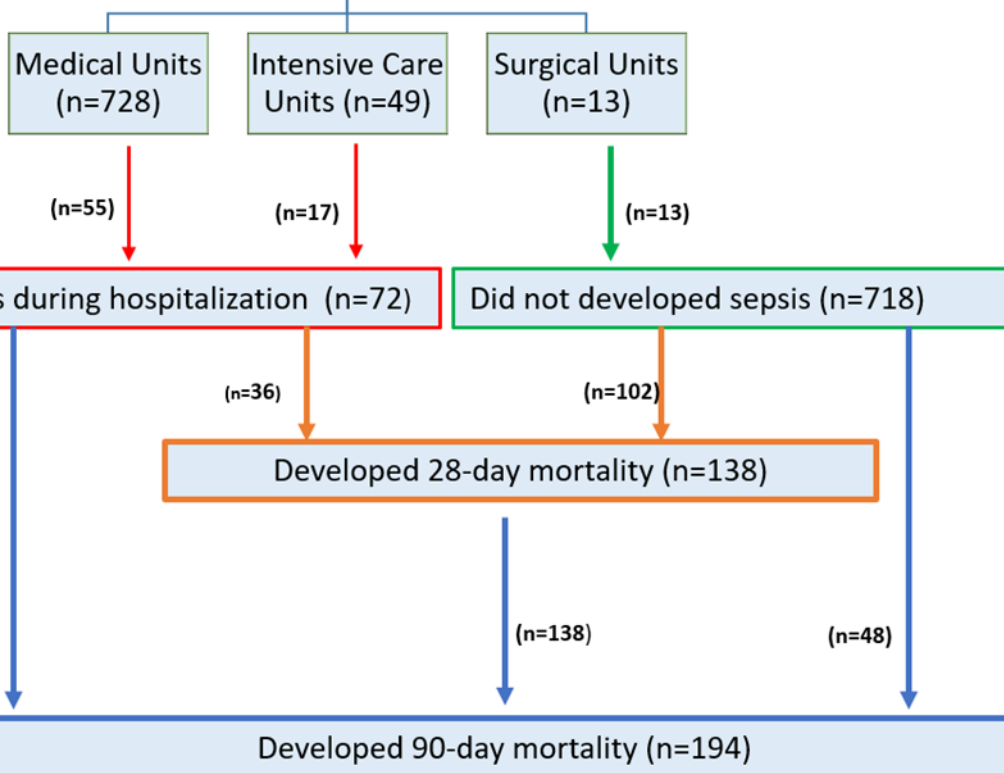


Clinical Investigation

Epidemiology and prognosis of sepsis in cancer patients: A multicenter prospective observational study

Zeynep Ture, Assoc. Prof. Dr. ^{a,*}, Gülşen İskender, Assoc. Prof. Dr. ^b, Mustafa Serhat Şahinoğlu, MD ^c, Ezel Beste Özkara, MD ^d, Ayşe Kaya Kalem, Assoc. Prof. Dr. ^e, Esma Eryılmaz Eren, Assoc. Prof. Dr. ^f, Fatma Yekta Ürkmez, Assoc. Prof. Dr. ^g, Sinan Çetin, Assoc. Prof. Dr. ^h, Emel Azak, Assoc. Prof. Dr. ⁱ, İlknur Erdem, Prof. Dr. ^j, Jordi Rello, Prof. Dr. ^k, Emine Alp, Prof. Dr. ^e, The following are the members of EPSCAP (Epidemiology and Prognosis of Sepsis in Cancer Patients) Study Group^{l,1}

Cancer patients who admitted to the hospital for any reason (n=790)
(452 with hematological malignancies, 353 with solid tumor)



- 790 kanser hastasından 72 (%9.1) hastada sepsis gelişti
- Sepsisli hastalarda 28 günlük mortalite %50
- Sepsis gelişmeyen hastalarda %14.1

- Bakteriyemik hasta oranı %43
- *Pseudomonas aeruginosa* da pip-taz direnci: %80
- *Klebsiella pneumoniae*' da karbapenem direnci %70'in üzerinde



Clinical Investigation

Epidemiology and prognosis of sepsis in cancer patients: A multicenter prospective observational study

Zeynep Ture, Assoc. Prof. Dr. ^{a,*}, Gülşen İskender, Assoc. Prof. Dr. ^b, Mustafa Serhat Şahinoğlu, MD ^c, Ezel Beste Özkara, MD ^d, Ayşe Kaya Kalem, Assoc. Prof. Dr. ^e, Esma Eryılmaz Eren, Assoc. Prof. Dr. ^f, Fatma Yekta Ürkmez, Assoc. Prof. Dr. ^g, Sinan Çetin, Assoc. Prof. Dr. ^h, Emel Azak, Assoc. Prof. Dr. ⁱ, İlknur Erdem, Prof. Dr. ^j, Jordi Rello, Prof. Dr. ^k, Emine Alp, Prof. Dr. ^e, The following are the members of EPSCAP (Epidemiology and Prognosis of Sepsis in Cancer Patients) Study Group ^{1,1}

Risk factors for sepsis in patients by multivariable analysis.

	Multivariable Analyze OR (95 % CI), p
Age>63	1.81 (1.03–3.19), 0.037
Hematological Malignancies	1.73 (0.86–3.47), 0.119
Hospitalization due to any infection	2.26 (1.13–4.50), 0.020
Graft Versus Host Diseases in the last three months	6.54 (1.36–31.28), 0.019
Urethral Catheter	4.76 (2.46–9.23), 0.001
Previous ICU hospitalization in last three months	1.74 (0.75–4.02), 0.193
Previous bacterial infection in the last three months	1.78 (1.03–3.08), 0.038
Previous chemotherapy in the last three months	0.79 (0.40–1.53), 0.489
Antifungal Treatment in the last three months	0.56 (0.31–1.01), 0.55

Risk factors for mortality in patients with sepsis using multivariable analysis.

	Multivariable Analyze OR (95 % CI), p
SOFA>7	0.66 (0.10–6.62), 0.416
The source of the sepsis	1.20 (0.83–1.73), 0.320
Carbapenem resistant bacteria	15.47 (1.45–64.17), 0.023
Appropriateness of empirical treatment	5.02 (0.17–7.61), 0.025
Clinical response on 5th day	10.58 (0.39–28.25), 0.021

Risk factors for mortality in all cancer patients.

	Multivariable Analyze OR (95 % CI), p
Age>60	0.383 (0.68–2.07), 0.53
Reason for hospitalization	1.70 (0.82–2.67), 0.191
Solid Tumor	4.07 (1.70–1.01), 0.054
Diseases Stage	2.0 (1.15–1.50), 0.157
Co-morbidities	2.24 (0.88–2.42), 0.134
Previous chemotherapy in the last three months	2.24 (0.33–1.13), 0.11
Antimicrobial prophylaxis in the last three months	1.63 (0.46–3.45), 0.346
Presence of Sepsis	13.42 (1.79–6.83), 0.001

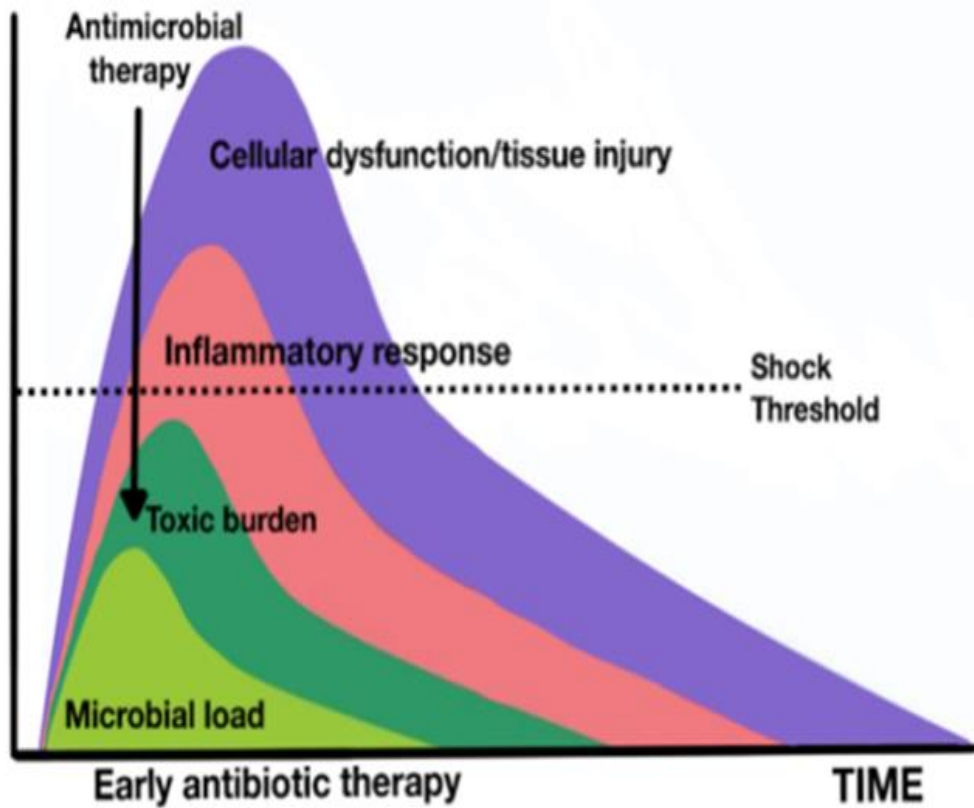
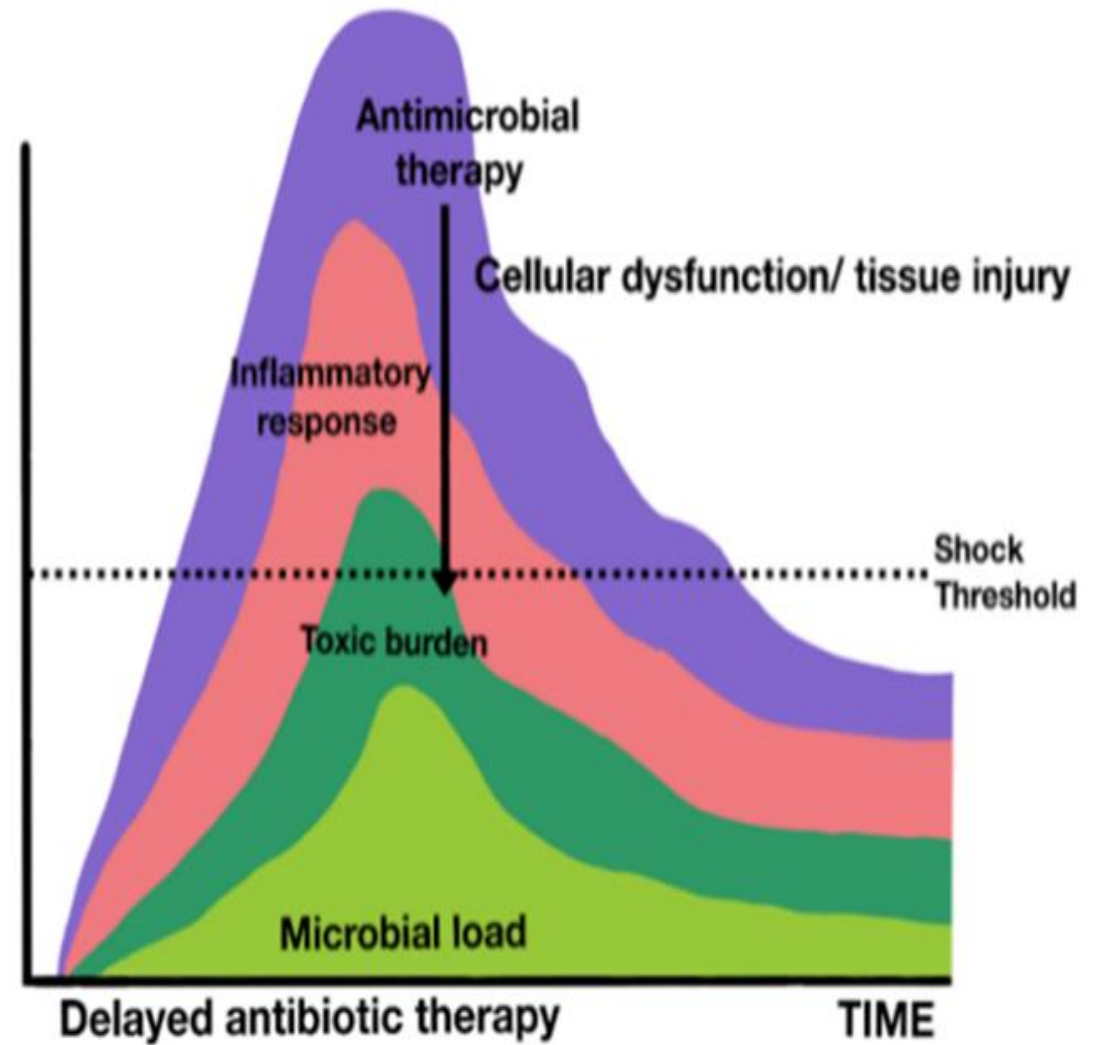


Figure 3. Pathophysiological model of Kumar's sepsis: early antibiotic therapy.



Kumar, A. Virulence 2014, 5, 80–97.

Akıllıca Başla!!!

- Tedaviye başlamadan önce kültürler alınması ve tedavinin çok fazla geciktirilmemesi
- Septik şoku olan kritik hastalarda, mevcut en iyi antimikrobiyal alternatifin kullanılması
- Odak kontrolünün sağlanması
- **Enfeksiyonla ilgili tüm kararların tıbbi kayıtlarda belgelendiğinden emin olmak**
- Çoğu zaman, tedaviler gereksiz yere sürdürülür çünkü klinisyenler bu antibiyotiklere başlamanın nedeni veya ne zaman başlandığı ve ne kadar süreyle devam ettirilmesinin planlandığı hakkında bilgiye sahip değildir
- Durum, bir hastanın bakımı ardışık vardiyalarda bir doktordan diğerine devredildiğinde daha da kötüleşir
- Bu nedenle, kayda antibiyotığın adını ve dozunu, endikasyon nedenini, hastalığın ciddiyetini, tahmini tedavi süresini ve bir sonraki inceleme tarihini eklemeniz önerilir

Tanıya Giden Zamanı Kısalt

- Mümkün olan bütün odakların araştırılması ve kültür alınması
- 48 saatten daha kısa sürede tanı konulabilir
- Örneklerin toplanması
- Taşınması
- Depolanması
- Dökümante edilmesi

Moleküler hızlı tanı testleri

- Son 20 yıldır hayatımızdalar, gelişmeye devam ediyorlar
- Doğru ve en kısa zamanda tanı
- Doğru antimikrobiyal tedavi
- Mortaliteyi azaltmak
- Maliyetleri düşürmek
- Gereksiz antibiyotik kullanımının engellemek
- **ANTİMİKROBİYAL DİRENCİ AZALTMAK**



Üreme bağımlı -Pozitif Kan Kültür Şişesinden Çalışılan Yöntemler

İn situ-hibridizasyon tabanlı yöntemler	DNA-Microarray	Nükleik asit amplifikasyonuna dayalı yöntemler	
Peptide nucleic acid PNA-(FISH) technology (AdvanDx, Woburn, MA)	Verigene Blood Culture Nucleic Acid Test (Nanosphere, Northbrook, IL)	BD Max StaphSR assay (BD, MD) Prove-It Sepsis StripAssay (Mobidiag, Finland) Xpert MRSA/SA blood culture assay (Cepheid, CA)	Sepsis Flow Chip (Master Diagnostica, Granada, Spain)
AccuProbe System (Gen-Probe,USA)		FilmArray Blood Culture Identification (bioMérieux,France)	ePlex® system (GenMarkDx®, Carlsbad, USA)
Accelerate Pheno Sytem (Accelarete Diagnostic,Arizona,USA)		Eazyplex® test system (Amplex ByoSistems ,GmbH)	
MALDI-TOF sistemleri			
MALDI Biotyper (Bruker Daltonics, Bremen, Germany) , Saramis (AnagnosTec,Potsdam, Germany)			
The Andromas (Andromas, Paris, France) ve Vitek MS (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France)			

ÜREME BAĞIMSIZ DİREKT KANDAN ÇALIŞILAN YÖNTEMLER

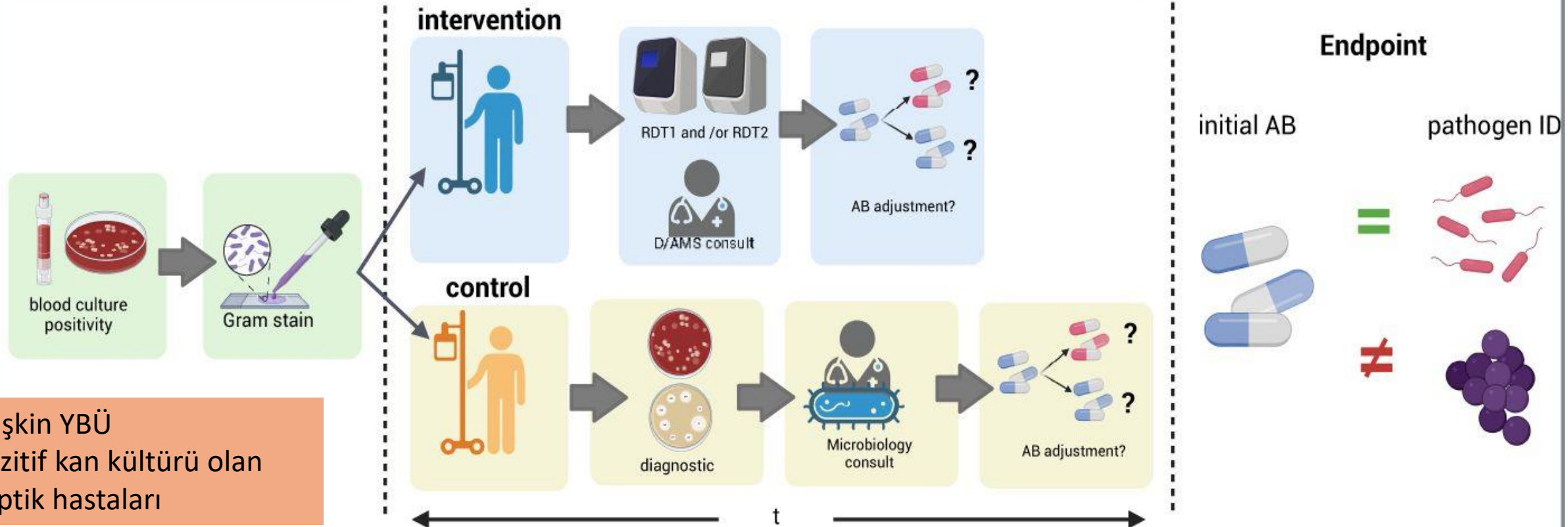
Nükleik Asit Amplifikasyon Tabanlı Testler	Metagenomik Tabanlı Testler
LightCycler SeptiFAST test (Roche Diagnostics, Germany)	SepsiTest (Molzgm GmbH, Bremen, Germany)
	Hybcell Pathogens DNA (CubeDx,St Valentin, Austria)
VYOO assay (Analytik Jena, Jena, Germany)	iDTECT® Dx Blood (PathoQuest,Paris,France)
Magicplex Sepsis Real-Time system (Seegene Seoul, Korea)	Karius NGS plasma Test™ (KariusRedwood City, CA, USA)
T2 Magnetic Resonance Assay (T2 Biosystems, Lexington, MA)	LiDia-SEQ (DNAe Electronics ,Carlsbad, CA)
IRIDICA BAC-BSI Assay(Abbott Molecular, Carlsbad, CA)	MinION nanopore sequencing (Oxford NanoporeTechnologies, UK)
Fungiplex® Candida Fungiplex® Aspergillus	
vivoDx system -Smarticles technology (Roche Diagnostics, Mannheim Germany)	

- Fluorescence in situ hybridization (FISH)
- Multiplex microarray assay

pre-recruitment phase

recruitment phase

retrospective analysis



Erişkin YBÜ
Pozitif kan kültürü olan
septik hastaları

- **Inclusion criteria:** age ≥ 18 y, positive blood culture (2 blood culture bottles with time to positivity (TTP) < 24 h or 1 bottle with TTP < 12 h)
- **Exclusion criteria:** age < 18 y and suspected polymicrobial BSI

		Standard of care group, n=44	Intervention group, n=77	p-value ^a
		n (%)	n (%)	
Basic demographics				
	Age, in years; median (IQR)	64 (58-75)	66 (59-76)	0.2
	Female, n (%)	13 (29.6)	35 (45.1)	0.09 ^b
Clinical parameters on sepsis onset				
	Leukocyte count (10 ⁹ /l), median (IQR)	15.8 (9.5-20.9)	12.8 (6.9-18.5)	0.2
- Standart tedavi grubunda %22; müdahale grubunda %42 oranında de-eskalasyon - Müdahale grubunda enfeksiyon hastalıkları konsültasyonuna uyum oranı %82.3				
	Liver cirrhosis ^c	4 (9.1)	5 (6.6)	0.6 ^b
	Malignancies ^c	4 (9.1)	15 (19.8)	0.1 ^b
	Immune suppression ^c	2 (4.6)	7 (9.2)	0.4 ^b
	Peripheral artery disease ^c	7 (15.9)	8 (10.5)	0.4 ^b
Clinical outcome				
	Mortality ^c	20 (45.5)	43 (56)	0.3 ^b
	LOS (days), ICU, median (IQR), non-fatal cases	29.5 (13.5-37)	15.52 (6-25)	0.06
	LOS (days), ICU, median (IQR), all cases	15 (10-34.5)	12 (6-23)	0.07

TABLE 3 Costs associated with both preintervention and intervention groups

Parameter	Cost (\$) per patient ^a		P value
	Preintervention (n = 233)	Intervention (n = 247)	
Cost accounting system			
ICU	13,783 (41,235)	11,023 (24,666)	0.279
Acute care	9,977 (12,463)	9,901 (11,050)	0.566
Pharmacy	5,172 (14,743)	5,501 (10,388)	0.169
Respiratory/pulmonary	3,211 (9,158)	3,139 (10,409)	0.435
Blood procedures	2,724 (11,346)	3,399 (9,987)	0.005
Laboratory	2,188 (4,671)	1,998 (2,537)	0.182
Imaging service	2,177 (3,815)	2,155 (3,514)	0.337
Operating room	1,407 (5,529)	1,790 (7,435)	0.771
Cardiac services	929 (4,740)	924 (5,274)	0.179
Emergency service	698 (1,693)	910 (2,150)	0.851
Anesthesia	224 (813)	207 (574)	0.512
Nephrology	690 (2,463)	958 (2,667)	0.266
Other ^c	1,816	596	NS ^d
Total ^b	44,996 (88,119)	42,501 (56,604)	0.209
MALDI-TOF device, reagent, and antimicrobial stewardship pharmacist time (intervention period only)	0	79	
Pharmacist time	0	36	
MALDI lease (3 mo)		40	
Isolate identification and personnel costs		3	
Vitek for organism identification (3 mo; preintervention only) ^e	23	0	
Total (cost accounting plus incremental costs for intervention)	45,019	42,580	NS

^aData represent means $\pm$ standard deviations.^bTotal, hospital costs obtained from cost accounting system.^cOther: clinic medicine (total), clinic surgery (total), medical procedure unit (total), neurosurgery (total), oncology (total), organ transplant (total), other ancillary (total), psychiatry (total), recovery room (total), rehabilitation services (total).^dNS, not significant (no individual category cost included in "Other" had a P value of <0.05).^eCosts for susceptibility testing in the two periods were assumed to be equal, as Vitek-2 was utilized for susceptibility testing in both periods.**MALDI-TOF****+****Antimicrobial Stewardship****=****2439\$/ hasta başı****2.34 Miyon \$ /yıllık tasarruf**

Cost Analysis of Implementing Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry Plus Real-Time Antimicrobial Stewardship Intervention for Bloodstream Infections

Twisha S. Patel,^{a,b} Rola Kaakeh,^b Jerod L. Nagel,^{a,b} Duane W. Newton,^c James G. Stevenson^b

Farmakokinetik-Farmakodinamik

- Zamana bağı/konsantrasyon bağımlı
- β -laktam grubundan antibiyotikler zamana bağı bir etkinliğe sahiptir ve doz değişikliği gerektirir
- Hem zamana hem de konsantrasyona bağı antibiyotikler için etkili bir plazma konsantrasyonuna ulaşmak için bir yükleme dozu gerekir

- Plevral efüzyon
- Asit
- Yüksek sıvı tedavisi,
- Ödem
- Dren
- Hipoalbuminemi
- ECMO

- Yanık
- Sepsis



Yüksek doz
antibiyotik
gerektirir

Farmakokinetik-Farmakodinamik

Lipofilik antibiyotikler

- Daha az vaskülarize ve/veya yaralı dokulara ulaşma olasılığı daha yüksektir
- Daha büyük bir dağılım hacmine sahiptir
- Hücre içi enfeksiyonlara karşı daha etkili olabilir
- Karaciğerde metabolize edilir

Hidrofilik antibiyotikler

- Renal klerens
- Daha küçük dağılım hacmi
- Daha sınırlı hücre penetrasyonu
- Hücre içi patojenlere karşı daha az aktiftir

Table 4

Pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics and dosing of antibiotics commonly used in the ICU.

Antibiotic	Pharmacodynamic	Pharmacokinetics
Piperacillin/tazobactam	$T > MIC$	Hydrophilic, renal clearance
Ceftazidime	$T > MIC$	Hydrophilic, renal clearance
Cefepime	$T > MIC$	Hydrophilic, renal clearance
Aztreonam	$T > MIC$	Hydrophilic, renal clearance
Meropenem	$T > MIC$	Renal clearance
Tigecycline	AUC/MIC	Hepatic and renal clearance
entamicin	C_{max}/MIC	Hydrophilic, renal clearance
Amikacin	C_{max}/MIC	Hydrophilic, renal clearance
Colistin	AUC/MIC	Hydrophilic, renal clearance
Fosfomycin	AU/MIC for Gram negatives, $T > MIC$ for Gram Positives	Hydrophilic, hepatic clearance
Vancomycin	AUC/MIC	Renal clearance
Linezolid	AUC/MIC	Lipophilic, hepatic clearance
eftaroline	$T > MIC$	Hydrophilic, renal clearance
Ceftobiprole	$T > MIC$	Hydrophilic, renal clearance
Ceftazidime/avibactam	$T > MIC$	Hydrophilic, renal clearance
Ceftolozane/tazobactam	$T > MIC$	Hydrophilic, renal clearance
Meropenem/vaborbactam	$T > MIC$	Hydrophilic, renal clearance

Yeni antibiyotikler ve etki spektrumunun bilinmesi

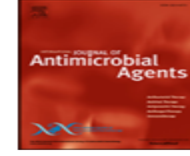
Antibiyotik	Sepsis dozu	Endikasyon	Aktivite >%80
Seftarolin	3x 600 mg	TKP, kDYDE	MRSA
Seftazidim-Avibaktam	3x2.5 g	KDE,TKP, VIP, kiAE,ÜSE	ESBL, Amp C, KPC
Seftalozan-tazobaktam	3x4.5 g	KDE, ÜSE, kiAE, HKP, VIP	ESBL, Amp C
Aztreonem-Avibaktam	1x8,5 g yükleme 1x8 g idame	HKP, VIP, KDE, ÜSE, kDYDE, kiAE, KDE	ESBL, AmpC,KPC, Metallo-, <i>Stenotrophomonas</i>
Meropenem-Vaborbaktam	3x4 g	ÜSE, kiAE, HKP, VIP	ESBL, AmpC,KPC
Sefiderekol	3x2 g	KDE, HKP, VIP, kiAE, ÜSE	ESBL, AmpC, KPC, Metallo-, OXA-48, <i>Pseudomonas</i> , <i>Stenotrophomonas</i>
İmipenem-Relebaktam	4x750 mg	KDE, HKP, VIP, kiAE, ÜSE	ESBL, AmpC,KPC, <i>Pseudomonas</i>
Eravasiklin	2x1 g	kiAE,	ESBL, AmpC,KPC, Metallo-, OXA-48, <i>Acinetobacter</i> , <i>Stenotrophomonas</i>

Yeni antibiyotikler ve etki spektrumunun bilinmesi

Antibiyotik	Sepsis dozu	Endikasyon	Aktivite >%80
Plazomisin	1x15mg/kg	KDE, ÜSE, HKP, VIP kombinasyon tedavisinde	ESBL, AmpC,KPC,OXA-48
Sefepim-Taniborbaktam	3x2.5 gr	ÜSE, HKP, VIP	ESBL, AmpC,KPC,OXA-48, <i>Stenotrophomonas</i>
Sefepim-Enmetazobaktam	2.5 g (Faz-3)	ÜSE, Faz-3	ESBL, AmpC,KPC,OXA-48
Cefepime/zidebactam	2.5 g (Faz-3)	Faz-3	ESBL, AmpC,KPC,OXA-48, <i>Acinetobacter, Stenotrophomonas</i>
Temosilin	3x2 g (Faz-3)	Faz-4	ESBL, AmpC,KPC

Karbapenemlerin korunması

- MDR için net bir risk olmadığına karbapenemlerin kullanımına ilişkin endikasyonun değerlendirilmesi
- **Yeni beta laktam-beta laktamaz inhibitörleri**
- Belli olgularda beta-laktam olmayan ilaçlara ve eski antibiyotiklere dayalı alternatiflerin kombine kullanımı
- Karbapenemlerle tedavi süresinin ayarlanması
- Karbapenemlerle yapılan ampirik tedaviler sırasında de-eskalasyonun rolünün değerlendirilmesi



Criteria Restricting Inappropriate Meropenem Empiricism (CRIME): a quasi-experimental carbapenem restriction pilot at a large academic medical centre

Drew A. Wells^{a,*}, Asia J. Johnson^a, Jack G. Lukas^a, Darius Mason^b, Kerry O. Cleveland^{c,d}, Aaron Bissell^a, Athena L.V. Hobbs^e



680 yataklı bir üniversite hastanesi
1 Ocak-31 Aralık 2020 tarihleri arasında karbapenemlerin çok fazla
kullanıldığı gözlemlenmiş

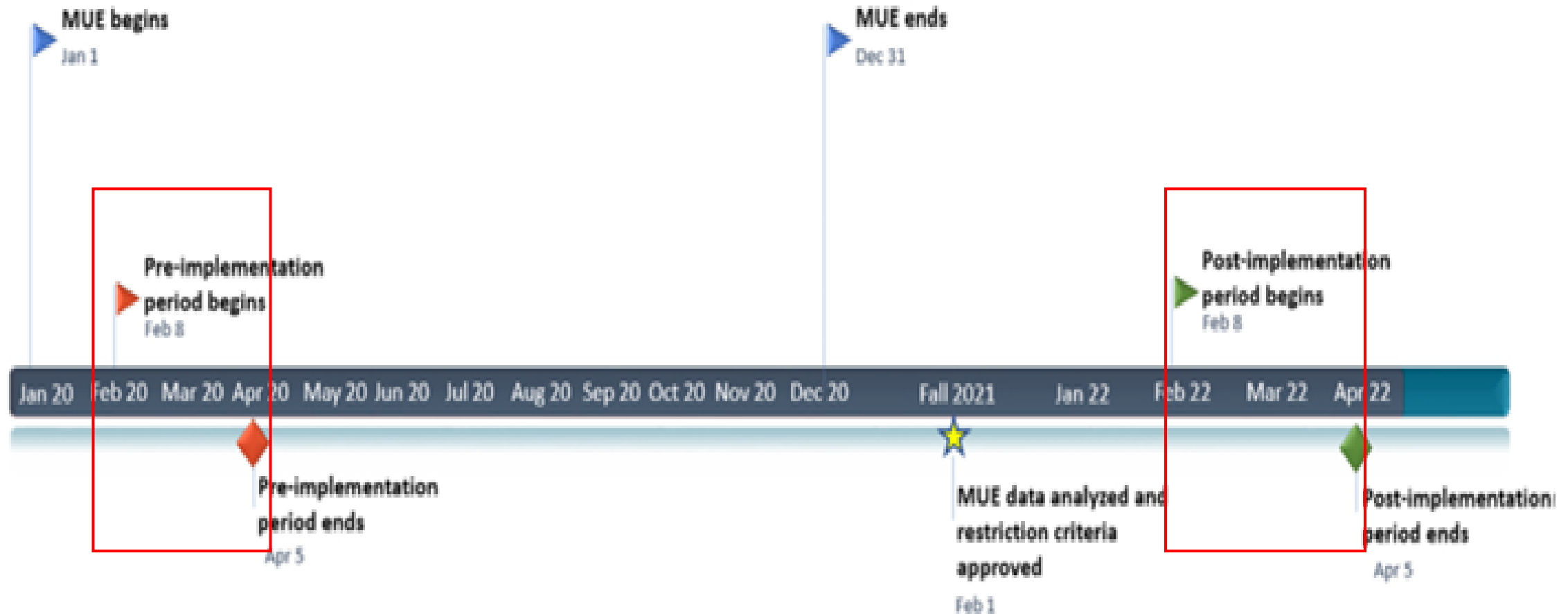
Şubat 2021 de antimikrobiyal yönetim takımı
oluşturulmuş
Meropenem kısıtlanması protokolü belirlenmesi,

- Aktif ESBL ya da son 90 gün içinde ESBL öyküsü
- 48 saatlik pip-taz/sefepim sonrası klinikte kötüleşme
- Septik şok (muhtemel ESBL)
- İntraabdominal enfeksiyon



Criteria Restricting Inappropriate Meropenem Empiricism (CRIME): a quasi-experimental carbapenem restriction pilot at a large academic medical centre

Drew A. Wells^{a,*}, Asia J. Johnson^a, Jack G. Lukas^a, Darius Mason^b, Kerry O. Cleveland^{c,d}, Aaron Bissell^a, Athena L.V. Hobbs^e

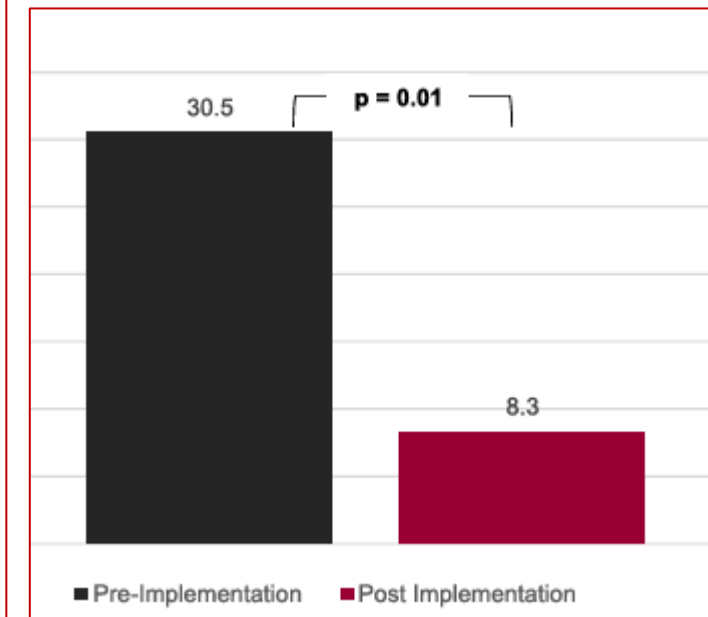




Criteria Restricting Inappropriate Meropenem Empiricism (CRIME): a quasi-experimental carbapenem restriction pilot at a large academic medical centre

Drew A. Wells^{a,*}, Asia J. Johnson^a, Jack G. Lukas^a, Darius Mason^b, Kerry O. Cleveland^{c,d}, Aaron Bissell^a, Athena L.V. Hobbs^e

Outcome	Pre-implementation (n = 110)	Post-implementation (n = 39)	P-value
Primary outcome			
Inappropriate utilisation	71 (64.5)	5 (12.8)	<0.001
Criteria for use ^a			
Active ESBL infection	16 (14.5)	12 (30.8)	0.03
History of ESBL infection in previous 90 days	5 (4.5)	12 (30.8)	<0.001
Clinically worsening despite 48 h of cefepime or TZP	40 (36.4)	8 (20.5)	0.07
Severe sepsis and high suspicion of ESBL infection	9 (8.2)	2 (5.1)	0.73
IAI with an anaphylactic penicillin allergy	2 (1.8)	1 (2.6)	1.0
None of the above	56 (50.9)	5 (12.8)	<0.001
Secondary outcomes			
CDI SIR	0.1	0.1	0.99
Hospital LOS (days) [median (IQR ^b)]	11.9 (7.8–20.4)	9.2 (5.4–15.2)	0.051
Duration of meropenem use (days) [median (IQR ^b)]	5.8 (3.2–7.3)	2.4 (1.0–5.5)	<0.001



Karbapenemlerin korunması

Carbapenem de-escalation as an antimicrobial stewardship strategy: a narrative review

Adriana Gardner ^{1,2}, Paul Nieberg³, George Sakoulas ^{4,5} and Annie Wong-Beringer ^{1,2*}

¹Department of Pharmacy, Huntington Health, Pasadena, CA
²Alfred E. Mann School of Pharmacy, University of California, Los Angeles, CA
³Huntington Health, Pasadena, CA
⁴Department of Infectious Diseases, University of California, Los Angeles, CA
⁵Department of Medicine, University of California, Los Angeles, CA

Increased carbapenem use has been associated with antimicrobial resistance. Although antimicrobial stewardship (AMS) can minimize unnecessary use, carbapenem de-escalation as a strategy to reduce use has not been well studied. PubMed, and 15 studies were identified for review. Studies involving over 5000 patients with various tract infections, primarily hospital-acquired, evaluated carbapenem de-escalation as a strategy to reduce use. Carbapenem de-escalation led to a reduction in carbapenem use (higher rates of clinical cure, lower rates of patient age, comorbidities, and costs) without increased mortality. Considered for antibiotic stewardship programs, carbapenem de-escalation as a promising AMS strategy.

- 15 klinik çalışma
- ASP bir parametresi olarak karbapenem kullanımı
- Genel olarak karbapenem kullanım süresi 2*-5 gün kısalırken
- Klinik yanıtsızlık ya da mortalite ile ilişkili olumsuz bir yanıt yok
- Hastaların genel özellikleri, ağırlık skorları ve etken mikroorganizmaların dağılımı net olarak belirtilmeyen çalışmalarda bias olabilir

Antimikrobiyal tedavi başarısız olursa?

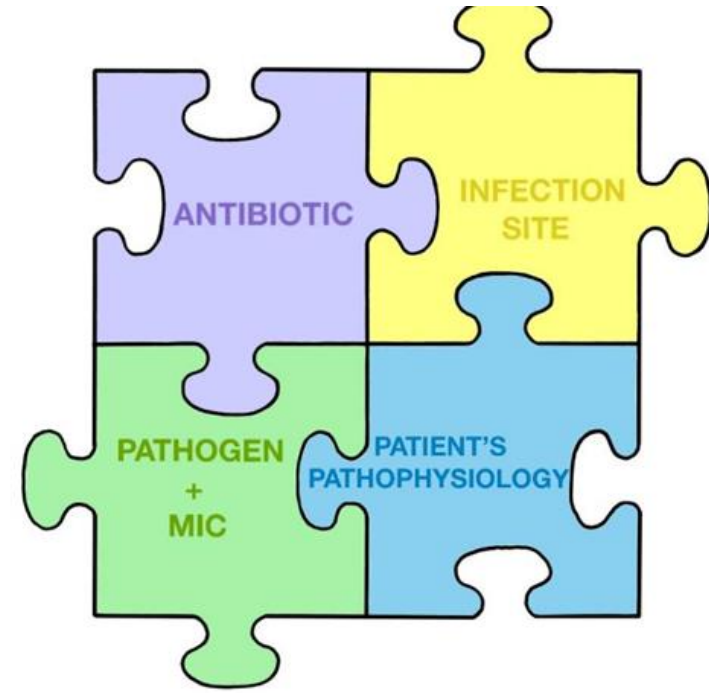
- Uygulamada gecikme
- Uygunsuz aktivite spektrumu
- Enfeksiyon odağına yetersiz penetrasyon
- Antibiyotik nötralizan ya da antagonistlerinin varlığı
- Odak kontrolü yetersiz
- Süperenfeksiyon
- Ateşin nedeni enfeksiyon değil!!!



Peri, A.M. Curr. Infect. Dis. Rep. 2021, 23, 12.

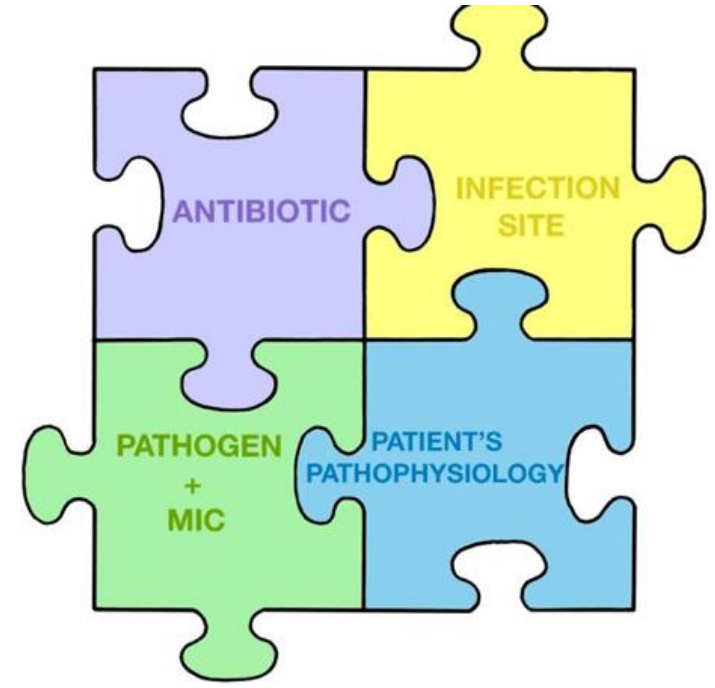
Bireyselleştirilmiş Tedavi

- Septik hastalarda bakteriyel yük yüksek
- Uygulanan antibiyotik konsantrasyonu düşük kalırsa dirençli suşların seçilimi
- Bakteriyel yükün azaltılması için ODAK KONTROLÜ!!!
- Son 48-72 saat içindeki kültür sonuçları ve MDR kolonizasyonları
- MDR bakterilerin lokal dağılımı



Bireyselleştirilmiş Tedavi

- 24-48. saatte tedavinin yeniden değerlendirilmesi
- Tedavi süresi
- Odak kontrolü
- Biyobelirteçler



Tedavi Süresi

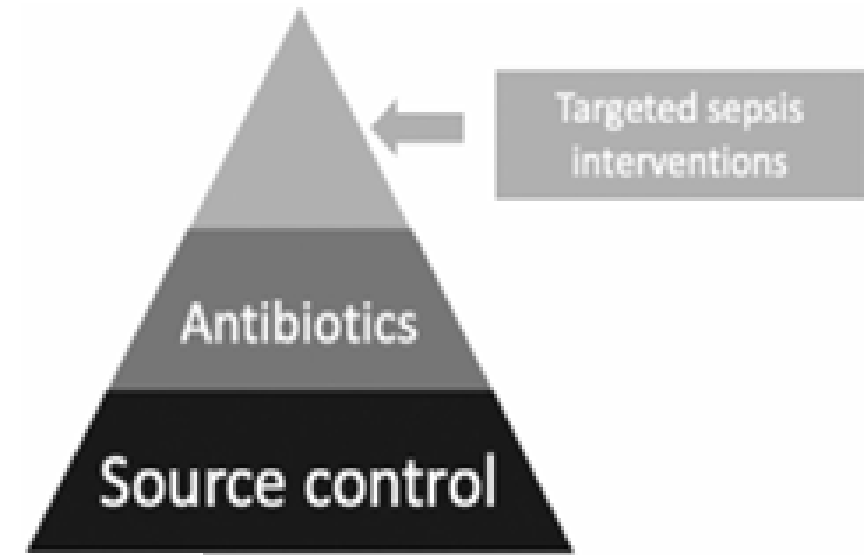
HER GÜN SORGULA!!!

- Antibiyotik hangi tanı ile başlandı
- Dozu uygun mu
- De-eskale edilebilir mi
- Stoplanabilir mi???



Odak Kontrolü

- İntraabdominal enfeksiyonlar!!
- Apselerin drenajı
- Enfekte kateterler
- Nekrotik dokuların debridmanı



Source control

Recommendation

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

Best Practice Statement

ORIGINAL

Epidemiology of intra-abdominal infection and sepsis in critically ill patients: “AbSeS”, a multinational observational cohort study and ESICM Trial



Abstract

Purpose: To describe the epidemiology of intra-abdominal infection according to a new system that categorizes infections as early onset hospital-acquired, and localized or diffuse peritonitis), and sepsis.

Methods: We performed a multinational observational cohort study of patients diagnosed with intra-abdominal infection.

Results: The cohort included 2621 patients. Early onset hospital-acquired in 25%, community-acquired in 75%. Antibiotic resistance was 26.3% and differed significantly by geographic region. No difference in mortality was seen by infection acquisition. Overall mortality was 29%. Mortality was higher in patients with acquired infection, diffuse peritonitis, failure of source control, antimicrobial resistance (either methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant enterococci, extended-spectrum beta-lactamase-producing Gram-negative bacteria, or carbapenem-resistant Gram-negative bacteria) and source control failure evidenced by either the need for surgical revision or persistent inflammation.

- Çok uluslu, çok merkezli gözlemsel çalışma
- 2621 intraabdominal enfeksiyonlu hasta
- %31 toplum kökenli, %25 erken başlangıçlı hastane kökenli %43 geç başlangıçlı hastanede gelişen
- Enfeksiyon kökeni ile antimikrobiyal direnç arasında fark yok
- Mortalite %29
- Geç başlangıçlı nozokomiyal enf, sepsis, septik şok, diffüz peritonit varlığı, MDR
- **Odak kontrolünün sağlanamaması mortalite için risk faktörü**

ORIGINAL

Epidemiology of intra-abdominal infection and sepsis in critically ill patients: a multinational observational study of the ESICM Trials Group Prospective Cohort

Abstract

Purpose: To describe the epidemiology of intra-abdominal infection according to a new system that classifies cases according to severity: early onset hospital-acquired, and late-onset hospital-acquired (localized or diffuse peritonitis), and severity of disease expression (in

Methods: We performed a multicenter study of patients diagnosed with intra-abdominal infection.

Results: The cohort included 2621 patients, 25% were early onset hospital-acquired in 25%, and 75% were late-onset hospital-acquired. Overall mortality was 29.1%. Independent risk factors for mortality were: early onset hospital-acquired infection, diffuse peritonitis, sepsis, septic shock, older age, failure, antimicrobial resistance (either methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or extended-spectrum beta-lactamase-producing Gram-negative bacteria) and source control failure evidenced by either the need for

	Survivors	Non-survivors	p
Phenotypic characteristics intra-abdominal infection/sepsis			
Time till intervention (source control procedure, if any)			0.015
Diagnosis by intervention or <2 hrs. of clinical signs of abdominal infection	656 (40.2)	313 (45.6)	
2 – 12 hrs.	697 (42.7)	244 (35.6)	
12 – 24 hrs.	129 (7.9)	69 (10.1)	
24 – 48 hrs.	56 (3.4)	21 (3.1)	
>48 hrs.	22 (1.3)	39 (5.7)	
Antibiotic resistance (total – either MRSA, VRE, or difficult-to-treat resistant Gram-negative bacteria)	105 (5.7)	46 (6.1)	0.695
Candida sp.	183 (10.0)	69 (9.2)	0.381
Carbapenem-resistance	97 (7.0)	44 (7.7)	0.560
Fluoroquinolone-resistance	237 (17.1)	99 (17.4)	0.858
Difficult-to-treat resistant Gram-negative bacteria	61 (3.3)	23 (3.1)	0.731
MRSA	12 (0.9)	8 (1.4)	0.279
VRE	37 (2.7)	18 (3.2)	0.543

İlk 7 günde odak kontrolünün sağlanmış olması mortalite için önemli (p=0.015)

Biyobelirteçler

Original Article

Procalcitonin-guided antimicrobial stewardship in critically ill patients with sepsis: A pre– post interventional study

Philip Mathew, Saritha Susan Vargese¹, Litha Mary Mathew², Alice David³, Joyal Alias Saji, Ann Mariam Varghese

Departments of Critical Care, ¹Community Medicine, ²Anaesthesia and ³Medical Research, Believers Church Medical College Hospital, Thiruvalla, Kerala, India

- Seri prokalsitonin ölçümü sonrası de-eskalasyon
- Multidisipliner YBÜ
- Grup 1: standart tedavi
- Grup 2: Prokalsitonin <0.5 ng/mL ya da başlangıç düzeyinin %80 altına düşünce de-eskalasyon

- De-eskalasyon oranı
- De-eskalasyona kadar geçen süre
- YBÜ' de yatış süresi

Procalcitonin-guided antimicrobial stewardship in critically ill patients with sepsis: A pre– post interventional study

Philip Mathew, Saritha Susan Vargese¹, Litha Mary Mathew², Alice David³, Joyal Alias Saji, Ann Mariam Varghese

Departments of Critical Care, ¹Community Medicine, ²Anaesthesia and ³Medical Research, Believers Church Medical College Hospital, Thiruvalla, Kerala, India

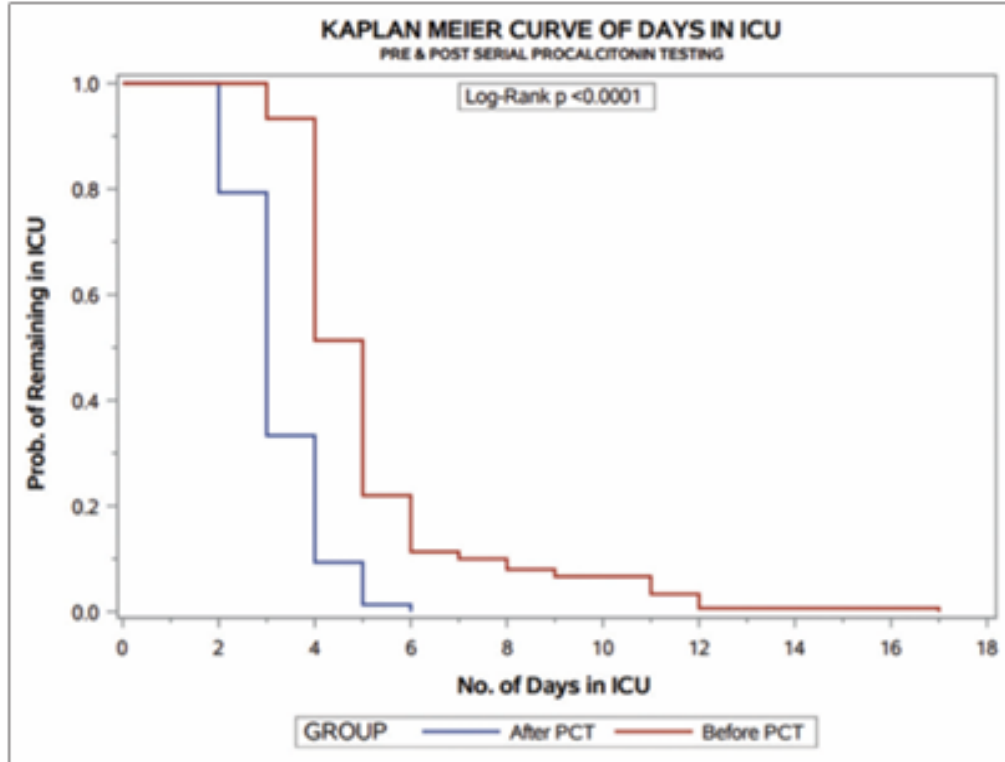


Figure 2: Kaplan-Meier curve depicting the duration of intensive care unit stay in Groups P and C. ICU: Intensive care unit, PCT: Procalcitonin

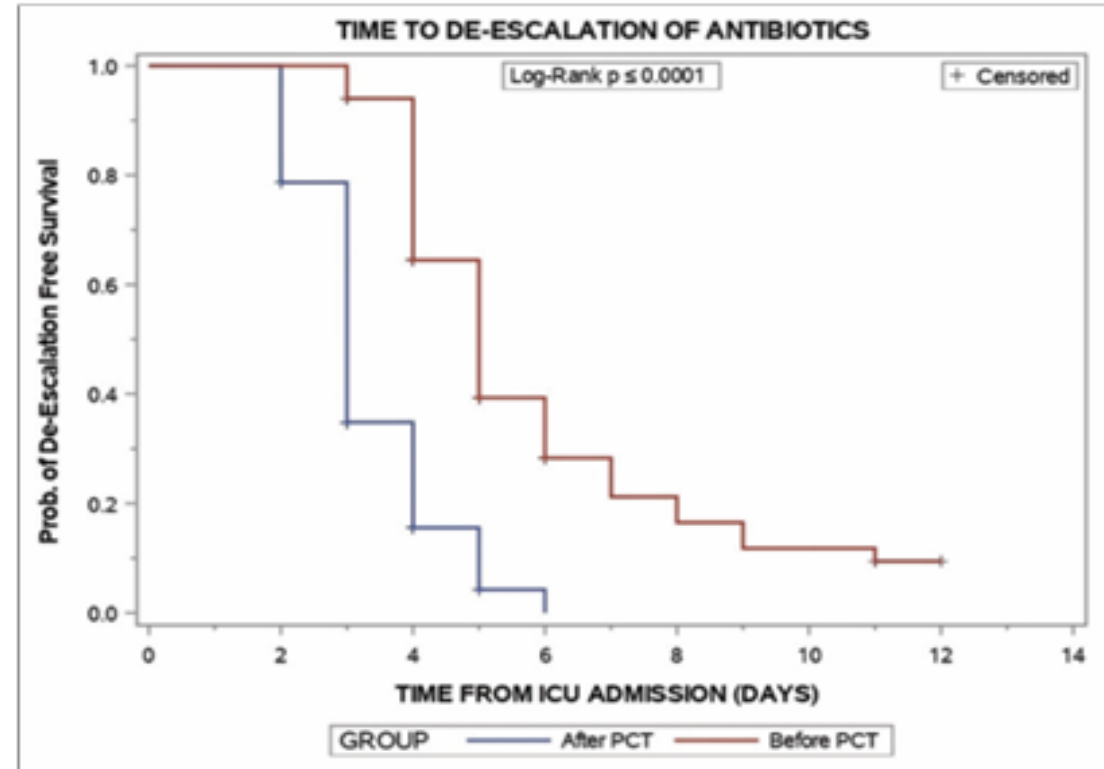


Figure 3: Kaplan–Meier curve depicting the rate of de-escalation of antibiotics in Groups P and C

Biyobelirteçler

Biomarkers to start antibiotics

Recommendation

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

Weak recommendation, very low quality of evidence

Biomarkers to discontinue antibiotics

Recommendation

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

Weak recommendation, low quality of evidence

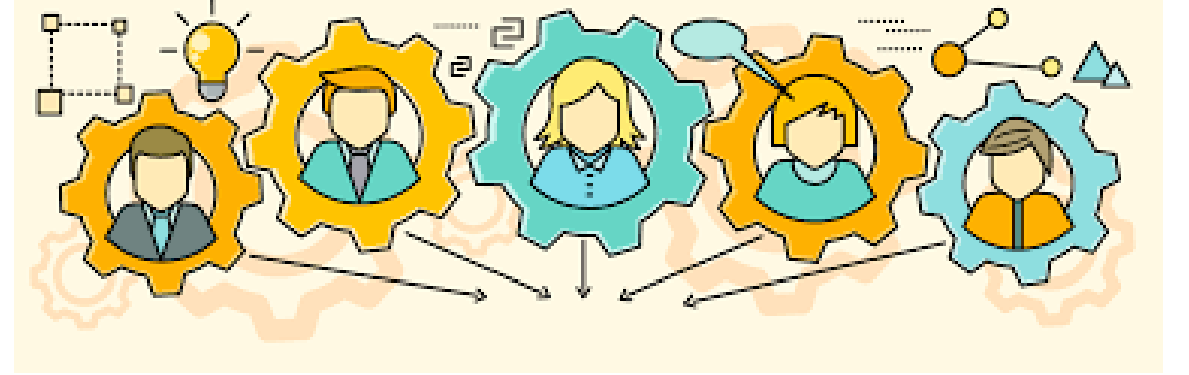
Tedavi süresinin kısaltılması

- Hemodinamik stabil
- Odak kontrolü
- Biyobelirteç rehberliğinde
- İntraabdominal enfeksiyonlar
- Bakteriyemi
- Sepsis
- GNB enfeksiyonlarında etkili



Organizasyon & Etkili iletişim

- Klinik farmakolog
- Enfeksiyon hastalıkları uzmanı
- Mikrobiyolog
- Radyolog
- Cerrah
- YBÜ uzmanı antibiyotik yönetim takımının bir üyesi olmalı
- Demet uygulamaları



Çapraz bulaş & salgınların önlenmesi

- El yıkama
- İzolasyon önlemleri
- Demet uygulamaları
- İnvaziv alet uygulamaları sırasında alınacak önlemler



TEŞEKKÜR EDERİM

