Kİ-KDE'de Akılcı Antimikrobiyal Tedavi ve Tedavi Süresi

Doç. Dr. Muammer Çelik
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

Kİ-KDE'yi tanıdık, önledik — peki tedavide neredeyiz?

Bugün ele alındı: Epidemiyoloji · Önleme · Tanı kriterleri · Kateter yönetimi

01

Hangi antibiyotikle?

Empirikten hedefe: de-eskalasyon fırsatı her kültür sonucunda yeniden değerlendirilmeli

02

Ne kadar süre?

Patojen, komplikasyon ve kaynak kontrolüne göre değişken

03

Ne zaman keselim?

IV-oral geçiş, klinik iyileşme kriterleri ve AMS perspektifi

Tedavi süresi kararı = AMS'nin en kritik müdahale noktalarından biri

Antibiyotik başlamadan önce — kontrol listesi

⚠ **Altın kural:** Kan kültürleri antibiyotik başlamadan önce alınmalıdır (A-I).

Kültür ve tanı

- **2 set kan kültürü: 1 periferik ven + 1 kateter (A-I)**
- Çok lümenli kateter: tüm lümenlerden ayrı ayrı kültür al (A-II)
- Kateter ucu kültürü — kateter çıkarılıyorsa semi-kantitatif veya kantitatif (A-II)
- Kan kültürü pozitifleşme süresi için eş zamanlı inkübasyon şart
- Ateş/titreme döneminde kültür alımı ideal — mümkünse bekleme

Hasta değerlendirmesi

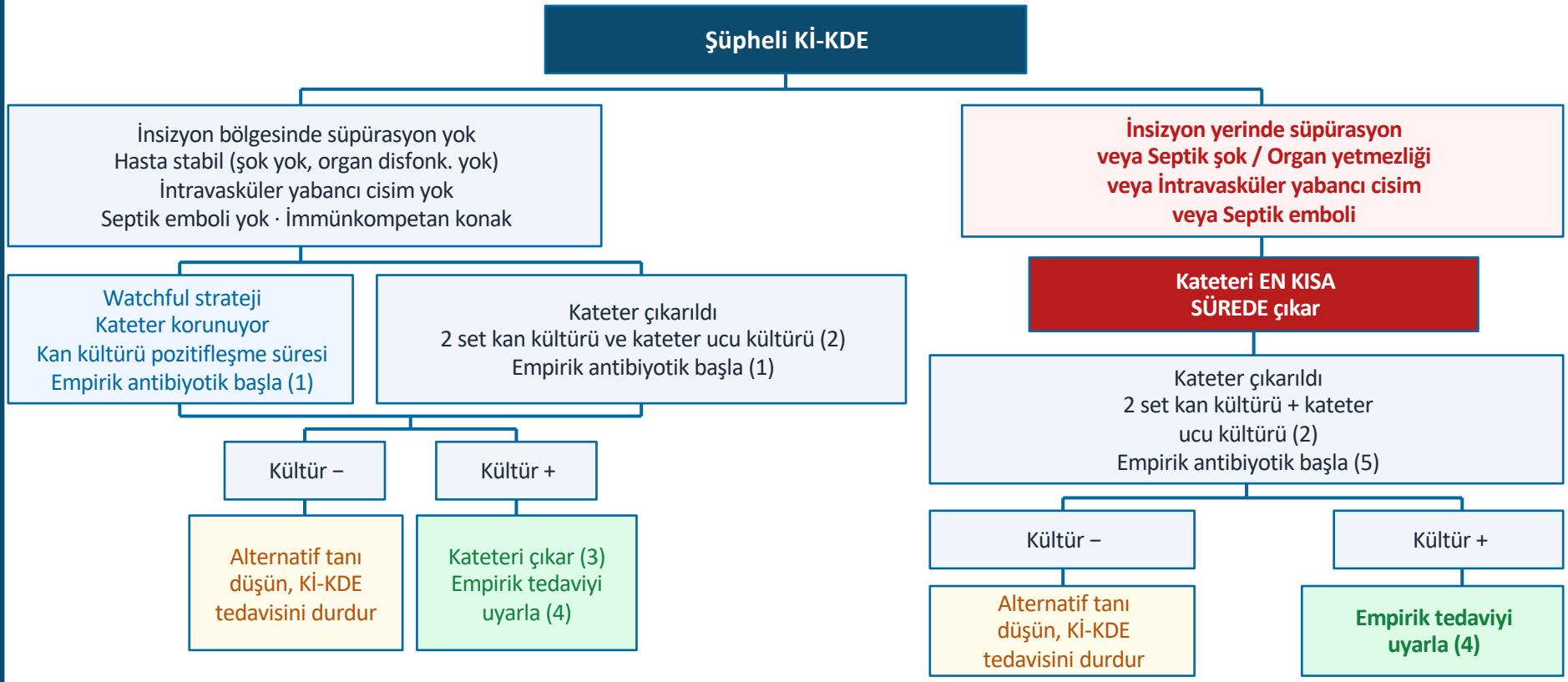
- **Böbrek fonksiyonu: vankomisin / aminoglikozid dozlama için (kreatinin, GFR)**
- **Alerji öyküsü: beta-laktam alerjisi → daptomisin veya glikopeptid planla**
- Son 3 ayda antibiyotik maruziyeti: vankomisin, geniş spektrum — direnç riski
- İmmün durum: nötropeni, transplant, steroid → daha agresif başlangıç
- Eşlik eden odak: IV ilaç bağımlılığı, kalp kapak hastalığı, protez materyal

Kateter ve kaynak kontrolü

- **Kateter kalacak mı, çıkacak mı? — Bu karar empirik tedaviyi etkiler**
- İnsizyon bölgesi incelenmeli: püy, eritem, tünel enfeksiyonu var mı?
- Başka enfeksiyon odağı ekarte edilmeli: pnömoni, İYE, intraabdominal
- Son kan kültürü ne zaman alındı? Persistan bakteremi var mı?
- Lokal epidemiyoloji: kurumun MRSA oranı, ESBL/KPC prevalansı

IDSA CLABSI 2009 — A-I | Chaves et al. SEIMC/SEMICYUC 2018 | IDSA AMS Kılavuzu 2016

Kİ-KDE şüphesinde ilk yönetim yaklaşımı



Chaves et al. SEIMC/SEMICYUC Med Intensiva 2018 | (1) Vankomisin ± GNB kapsamı (2) Yarı/tam kantitatif uç kültür (3) KNS veya duyarlı GNB ise kateter korunabilir; KKT eklenir (4) Hedef tedavi + EKO (5) Vankomisin + GNB ± antifungal

Komplike mi, değil mi? — Bu ayrım her şeyi değiştirir

Komplike OLMAYAN Kİ-KDE

Kateter çıkarıldı
Enfeksiyonun olası kaynağı olan kateter uzaklaştırıldı

Bakteremi < 72 saat
Yeterli tedaviye rağmen 72 saatten kısa süren bakteremi

Klinik yanıt var
Ateş iniyor, genel durum düzeliyor, sepsis bulguları geriliyor

Metastatik odak yok
Endokardit, osteomiyelit, septik emboli saptanmadı

Prostetik kapak / cihaz yok
Kardiyak veya ortopedik yabancı cisim yok

İmmün yetmezlik yok
Nötropeni, solid organ transplantı, immunsupresyon yok

Komplike Kİ-KDE

İnfektif endokardit
Duke/ISCVID 2023 kriterleri ile olası/kesin — TTE veya TEE ile doğrula

Persistan bakteremi ≥ 72 saat
Yeterli tedaviye rağmen kanda üreme devam ediyor

Metastatik enfeksiyon odağı
Osteomiyelit · Septik artrit · Endoftalmi · Splenik apse

Septik tromboflebit
Vasküler tromboz + enfeksiyon bulgularının birlikteliği

Septik şok / Organ yetmezliği
Sepsis kaynaklı hemodinamik instabilite veya organ disfonksiyonu

İmmünsupresyon / Yabancı cisim
Nötropeni · Solid organ nakli · Prostetik kapak / cihaz

IDSA CLABSI 2009 (A-III) | Chaves et al. SEIMC/SEMICYUC 2018 (A-III) | ESC IE Kılavuzu 2023

"Komplike Kİ-KDE" — bu ayrım tedavi süresini belirler

Kriter	Açıklama	Süreye etkisi
İnfektif endokardit	Kesin veya olası (Duke/ISCVID 2023 kriterleri)	**4–6 hafta**
Persistan bakteremi	Kateter çıkarılmasına rağmen ≥ 72 saat pozitif kültür	**En az 4 hafta**
Metastatik odak	Osteomiyelit, septik artrit, endoftalmi vb.	**4–6 hafta**
Derin doku enfeksiyonu	Septik tromboflebit dahil	**4–6 hafta**

Komplike değil → kısa süreli (7–14 gün) **Komplike** → uzatılmış süreli (4–6 hafta)

Komplike Kİ-KDE tanımı: IDSA 2009 (A-III) | SEIMC/SEMICYUC 2018 (A-III) | Persistan bakteremi eşiği ≥72 saat her iki kılavuzda da ortak

Metastatik odak araştırması — gözden kaçan odak = uzayan bakteremi

Göz dibi muayenesi

S. aureus ve *Candida*'da zorunlu. *Candida* endoftalmisi → lokal tedavi + süre uzar.

Vertebral MR / sintigrafi

Persistan *S. aureus*'ta vertebral osteomiyelit ekarte et.
Düşük eşik: sırt ağrısı, yüksek CRP, ateş.

BT (toraks/abdomen/pelvis)

Septik emboli şüphesi; pulmoner, splenik, renal tutulum.
Kaynağı bilinmeyen persistan bakteremi.

Metastatik odak saptanırsa → tedavi süresi minimum 4–6 haftaya uzar

Kİ-KDE'de empirik antimikrobiyal tedavi

Antibiyotik seçimi

Vankomisin

Birinci seçenek. MRSA ve KNS'ye karşı etkin.
MSSA'da beta-laktama göre daha düşük etkinlik.

Daptomisin

Alternatif: septik şok, AKI, son 3 ayda vankomisin maruziyeti (>1 hafta) veya vankomisin MİK ≥1.5 mg/L.

Beta-laktam (sefazolin / oksasilin)

MSSA olasılığı yüksekse empirik rejime ekle.
5787 hastalık çalışma: beta-laktam → %35 daha düşük mortalite (HR 0.65).

Linezolid

Yalnızca diğer ajanlara kontrendikasyon varsa.
Bakterisidal değil — ağır vakalarda kaçın.

Öneriler — SEIMC/SEMICYUC 2018

1	Sepsis veya septik şokta en kısa sürede bakterisidal ajan başla	B-II
2	Vankomisin birinci seçenek empirik ajan.	B-II / C-III
3	Daptomisin: septik şok, AKI, son vankomisin maruziyeti veya yüksek MİK durumunda	B-III / C-III
4	Linezolid: yalnızca diğerlerine kontrendikasyon varsa	B-II

Chaves et al. SEIMC/SEMICYUC Med Intensiva 2018 | McDanel et al. CID 2015 | Fowler et al. NEJM 2006 (daptomisin)

Empirik gram-negatif kapsam — ne zaman ekleyelim?

GNB-Kİ-KDE tüm Kİ-KDE epizodlarının %17–25'ini oluşturur. Femoral kateter varlığında *Candida* Kİ-KDE riski de belirgin şekilde artar (%16.67 vs. %1.92).

GNB kapsamı eklemek için risk faktörlerinden en az biri yeterli (Öneri 1 — C-III)

Hemodinamik instabilite

Septik şok tablosu

Femoral kateter

GNB ve Candida için yüksek riskli yer

Nötropeni / hematolojik malignite

Mutlak nötrofil < 500/µL veya hematolojik kanser

Yüksek GNB kolonizasyon indeksi

Lokal epidemiyoloji ve kültür geçmişine göre

Solid organ / kemik iliği nakli

İmmünsupresif tedavi altında alıcılar

Uzamış YBÜ yatışı

Özellikle > 11 gün yatış süresi

Ajan seçimi (A-II): Piperasilin-tazobaktam · Karbapenem · Sefepim — *Lokal epidemiyolojiye göre seç.*
ESBL riski/kolonizasyonu → Karbapenem (A-I).
Karbapenem direnci → ?

KD-GNB / ÇİD-GNB — empirik kapsamı ne zaman, ne ile?

KD-GNB: Karbapenem-dirençli (CRKP, CRAB, CRPA) | **ÇİD-GNB:** ≥3 antimikrobiyal kategoriye dirençli (ESBL + ampi + florokinolon vb.) | Empirik kapsam standart değil — bireysel risk değerlendirmesi şart.

Empirik KD/ÇİD-GNB kapsamı için risk faktörleri

- **Bilinen KD-GNB kolonizasyonu / önceki enfeksiyonu**
- **KD-GNB prevalansı yüksek YBÜ'de uzun yatış**
- **Son 90 günde karbapenem maruziyeti**
- Son 90 günde geniş spektrum AB (sefalosporin, FQ)
- Tıbbi cihaz varlığı (MV, RRT, yara bakımı)
- Bağışıklık yetmezliği / hematolojik malignansi
- **KD-GNB prevalansı ≥%10 kurumda / ünitede***

Ajan seçimi — mekanizma + direnç tipine göre

KPC üreten *K. pneumoniae* (CRKP)
Meropenem + Polimiksinler veya Fosfomisin + Polimiksinler

OXA-48 üreten *Enterobacteriaceae*
Meropenem + Polimiksinler veya Fosfomisin + Polimiksinler

MBL üreten (NDM, VIM, IMP)
Meropenem + Polimiksinler veya Fosfomisin + Polimiksinler

CRAB
Sulbaktam + Polimiksinler

CRPA
Meropenem + Polimiksinler veya Aminoglikozitler

Kombinasyon ve genişletilmiş tedavi ihtiyaç tablosu

Empirik KD-GNB kapsamı ekledikten sonra: Kültür gelir gelmez direniş mekanizmasını (PCR / fenotipik test) doğrula → hedefe yönelik tek ajan monoterapisine geç.
Gereksiz KD kapsam devamı = direnç seçici baskı.

ESCMID/EUCIC KD-GNB Kılavuzu 2022 | Paul et al. CMI 2022 | Bassetti et al. ICM 2021 | Chaves et al. SEIMC 2018

Empirik antifungal kapsam — ne zaman ekleyelim?

***Candida* Kİ-KDE:** Femoral kateterde %16.67 vs. diğer bölgeler %1.92 (p=0.035). BDG testi Candida Kİ-KDE'de %94.6 pozitif.
Kateter çıkarılması ile birlikte değerlendir (A-III).

Empirik antifungal için: Hemodinamik instabilite + aşağıdakilerden en az biri (Öneri 4 — C-III)

Total parenteral nütrisyon

OR 2.65 (95% CI 1.39–5.06)

Femoral kateter

Candida Kİ-KDE riski belirgin yüksek

Solid tümör

OR 3.11 (95% CI 1.75–5.53)

Çok bölgeli Candida kolonizasyonu

Rektal, oral, vajinal kültürlerde üreme

Anti-anaerobik ajan kullanımı

OR 2.22 (95% CI 1.03–4.79)

Uzamış geniş spektrum antibiyotik

Barsak florası baskılanması → Candida aşırı üremesi

Ajan seçimi: Flukonazol (hemodinamik stabil, flukonazol-duyarlı). **Septik şok → ekinokandin veya lipozomal amfoterisin B.**
BDG (1,3-β-D-glukan) empirik antifungal kararında yardımcı olabilir (B-III).

Chaves et al. SEIMC/SEMICYUC Med Intensiva 2018 — Öneri 3-5 | Nagao et al. Diagn Microbiol 2014 (BDG) | Lorente et al. Crit Care Med 2007

Hemodiyaliz hastasında Kİ-KDE — özel yaklaşım

Vasküler kateterler HD hastalarında bakteremi kaynağının başında gelir. Bu hastalarda venöz erişim kısıtlı olduğundan kateter korunması öncelikli stratejidir.

Patojen profili

Genel HD patojen profili

Diğer hasta gruplarına benzer ancak *S. aureus* oranı daha yüksek.

S. aureus — zor yönetim

Kateter korunurken septik komplikasyon, tedavi başarısızlığı ve relaps riski yüksek.

S. epidermidis — iyi yanıt

Sistemik + lokal antibiyotik kombinasyonuyla konservatif tedavide sonuçlar iyi.

PK/PD dikkat

Son dönem böbrek yetmezliği / HD'de ilaç dozları farklıdır — her ajan için PK/PD hesaplanmalı.

Tedavi stratejisi

Konservatif yönetim + kateter kilit tedavisi

A-I

HD hastalarında kateter korunması denenmelidir.

Sistemik antibiyotik + kateter kilit tedavisi kombinasyonu, sistemik antibiyotik tek başına kullanıma göre daha iyi sonuçlarla ilişkilidir.

Kılavuz tel üzerinden kateter değişimi

C-III

Tünelli HD kateter varlığında kateter çıkarımı mümkün değilse alternatif.
S. aureus enfeksiyonlarında kilit tedavisine kıyasla daha yüksek iyileşme oranı.

Antibiotic kilit tedavisinin S. aureus'ta yetersiz kalabileceği unutulmamalı — ateş, persistan bakteremi veya komplikasyon gelişirse kateteri çıkar.

S. aureus Kİ-KDE — hedef tedavi ve öneriler

MSSA

1	Kloksasilin veya sefazolin ilk seçenek. 2. ve 3. kuşak sefalosporinler → mortalite artışı.	B-I
2	Beta-laktam alerjisinde: daptomisin (A-I) veya glikopeptid (B-II).	A-I / B-II
3	MSSA + vankomisin MİK ≥1.5 mg/L: kloksasilin + daptomisin kombinasyonu önerilir.	C-III
4	48-72 saat sonra kontrol kan kültürü.	C-III

MRSA

5	Vankomisin ilk seçenek. Trough 15–20 mg/L → AUC/MİK >400 hedefle. Teikopanin: ciddi yan etki durumunda alternatif.	B-II / C-III
6	Daptomisin: vankomisin MİK ≥1.5 mg/L (E-test) ise tercih et.	A-I
7	Komplike MRSA: daptomisin + kloksasilin, daptomisin + fosfomisin, veya imipenem + fosfomisin kombinasyonları.	—
8	Linezolid: yalnızca diğer ajanlara kontrendikasyon varsa.	C-III

Chaves et al. SEIMC/SEMICYUC Med Intensiva 2018 | IDSA SAB Kılavuzu 2011 | Fowler et al. NEJM 2006 | McDanel et al. CID 2015

S. aureus — en agresif patojen, en az tolerans

TEE'den kaçınılabilecek düşük risk kriterleri

- Kısa süreli (<72 saat) bakteremi
- Klinik yanıt
- Negatif kan kültürü
- İE risk faktörü yok (hemodiyaliz, metastatik odak, İVKK, intrakardiyak cihaz, prostetik kapak, önceki İE)

Tedavi süresi

Komplike olmayan	**Min. 14 gün**
Komplike (IE, osteomiyelit)	**4–6 hafta**
IE + prostetik kapak	**6 hafta**

Erken kesmek → nüks ve mortalite artışı!

IDSA SAB Kılavuzu 2011 | Fowler et al. JAMA 2005 | Holland et al. CID 2018 | Chaves et al. SEIMC/SEMICYUC 2018

KNS Kİ-KDE — hedef tedavi ve öneriler

Ajan seçimi

Metisilin-duyarlı KNS (MSSE) — B-I

Kloksasilin veya sefazolin ilk seçenek.

Metisilin-dirençli KNS (MR-KNS) — B-II

Vankomisin ilk seçenek.
Teikopanin: ciddi vankomisin yan etkilerinde alternatif (C-III).

Vankomisin düzeyi hedefi — belirsiz — C-III

***S. lugdunensis* — *S. aureus* gibi yönet** — C-III

S. lugdunensis agresif klinik seyir gösterebilir. *S. aureus* Kİ-KDE protokolü uygulanmalı.

Tedavi süresi kararı

Antibiyotiksiz izlem — 0 gün

İmmünkompetan · klinik bulgu yok · yabancı cisim yok → kateter çıkarılması yeterli olabilir.

Komplike olmayan + kateter çıkarıldı — 5–7 gün

Standart kısa süre — Muff et al. 2021 ve SEIMC 2018 destekli.

İntravasküler/biyomedikal cihaz veya kalıcı enflamasyon — 10–14 gün

Prostetik materyal varlığında veya CRP/ateş devam ediyorsa uzat.

Kateter çıkarılmadıysa — 10-14 gün+ ALT

Kateter kilit tedavisi ile sistemik tedaviyi kombine et.

Chaves et al. SEIMC/SEMICYUC Med Intensiva 2018 | Muff et al. Infect Dis Ther 2021 | Badia-Cebada et al. Antibiotics 2023

Enterococcus Kİ-KDE — hedef tedavi ve öneriler

Kateter çıkarılması bağımsız mortalite belirleyicisi: SVK retansiyonu → OR 3.34 (95% CI 1.21–9.26). Hastane içi mortalite: kateter çıkarıldı %18.3 vs. kateter kaldı %37.9 (p=0.03). **Kateter çıkarılması zorunlu (A-III).**

Türe göre ajan seçimi

***E. faecalis* — duyarlı izolatlar** — A-II

Ampisilin ilk seçenek.
Glikopeptid → *E. faecalis*'te beta-laktama kıyasla mortalite artışı (SEIMC 2018).

***E. faecium* — ampisilin dirençli** — A-II

Vankomisin: ampisiline dirençli veya beta-laktam alerjisinde.
E. faecium'da ampisilin direnci oranı yüksek.

VRE (vankomisin-dirençli *Enterococcus*) — B-III

Daptomisin ≥ 8–10 mg/kg
Linezolid (bakterisidal değil → ağır vakada kaçın)

Kombine tedavi — gerekli değil — A-III

Tedavi süresi ve kanıt özeti

Tedavi süresi — 7–14 gün

Standart öneri: 7–14 gün (A-III).
Daha kısa sürenin yeterli olabileceğini düşündüren veriler mevcuttur ancak mevcut kanıt düzeyi yetersiz — standart rejim korunmaktadır.

IE ekarte edilmeli — A-III

E. faecalis'te IE riski — EKO değerlendir.
IE + *E. faecalis*: ampisilin + seftriakson kombinasyonu önerilir (ESC 2023)

Kanıt boşluğu

Muff et al. 2021 (SR): Sandoe ve Marschall çalışmalarında tedavi süresi ile mortalite arasında ilişki saptanmadı. Optimal süre hâlâ belirsiz — prospektif RKÇ bekleniyor.

Gram-negatif basiller — de-eskalasyon fırsatı en belirgin

Tedavi seçimi

Empirik: Hastane epidemiyolojisine göre
Karbapenem, sefepim veya piperasilin-tazobaktam

De-eskalasyon (kültür + duyarlılık sonrası):

- *E. coli* / *Klebsiella* (ESBL-) → sefazolin, seftriakson
- ESBL-üreten → karbapenem (IV sürdür)
- KPC / MBL → bireyselleştir (IDSA 2023 dirençli GNB kılavuzu)

Non-fermenter (*Pseudomonas, Acinetobacter*):
Kateter çıkarılması kritik; dar spektrum fırsatı sınırlı

Süre ve oral geçiş

Komplike olmayan (fermenter)	**7–14 gün**
Non-fermenter / immünsuprese	**10–14 gün**
Komplike	**Uzat**

IV-Oral geçiş kriterleri:

- Klinik iyileşme + oral alım mümkün + duyarlı ajan var
- Florokinolon, TMP-SMX (duyarlıysa)

IDSA 2009 | IDSA Dirençli GNB 2023 | Tamma et al. CID 2022 | Muff et al. Infect Dis Ther 2021

Candida — "14 gün kuralı" ve gözden kaçanlar

Tedavi seçimi

- **Kateter çıkarılması zorunlu ve acildir**

Empirik: Ekinokandin
Kaspofungin / mikafungin / anidulafungin
Azol direnci riski, kritik hasta → ekinokandin öncelikli

De-eskalasyon → Flukonazol
Duyarlı *C. albicans* + klinik iyileşme + oral alım

Zorunlular:
- Göz dibi muayenesi (tüm hastalarda)
- EKO (endokardit şüphesi)
- Tekrarlayan kültürler (Her 48 saatte bir — ilk negatif kültüre kadar)

Süre

Kültür negatifleşmesinden itibaren (standart)	**Min. 14 gün**
Candida endoftalmisi	**Uzatılır + lokal**
Candida endokarditi	**Cerrahi + uzun antifungal**

IDSA Candida Kılavuzu 2016 | Pappas et al. CID 2016 | ESCMID 2012

Kandidemide SVK çıkarılmalı mı? — IDSA 2016 Öneri 13

Öneri 13 — Güçlü öneri, orta kanıt düzeyi: Kandidemide SVK'nın enfeksiyon kaynağı olduğu düşünülüyor ve güvenle çıkarılabiliyorsa en kısa sürede çıkarılmalıdır. Bu karar her hasta için bireyselleştirilmelidir.

Güçlü Orta kanıt

Kanıt özeti

- Non-nötropenik hastalarda kandidemi tanısı anında hastaların en az %70'inde SVK mevcut
- Biyofilm, *Candida*'nın SVK kaynaklı yayılımında kritik rol oynar
- 7 kandidemi çalışmasının birleşik analizinde: tedavi süreci boyunca SVK çıkarılanlarda sağkalım avantajı gösterildi (tüm APACHE II gruplarında geçerli)
- SVK çıkarılan hastalarda kandidemi süresi daha kısa ve klinik sonuçlarda iyileşme eğilimi — prospektif randomize çalışma yok
- *C. parapsilosis*: özellikle SVK ile güçlü ilişki. Erken çıkarma klinik sonucu belirgin biçimde etkiliyor

Klinik karar çerçevesi

Non-nötropenik hasta — SVK kaynak

Güvenle çıkarılabiliyorsa en kısa sürede çıkar.
Tüm hastalarda bireysel değerlendirme şart.

Nötropenik hasta

GIS kaynağı da olası — SVK çıkarma kararı daha az net.
İstisna: *C. parapsilosis* → her durumda çıkarmayı değerlendir.

Kateter çıkarılamıyorsa

Biyofilm aktif ajan kullan: ekinokandin veya lipozomal amfoterisin B (SEIMC 2018, A-II).

Tartışma devam ediyor: Kateter kaynaklı vs. GIS kaynaklı kandidemi ayrımı zordur. Prospektif RKÇ yok — tüm kanıt retrospektif gözlemsel.
IDSA Uzman Paneli ağırlıklı görüşle erken çıkarmayı destekliyor.

Kateter kilit tedavisi — ne zaman, kimlere, nasıl?

ALT: Kateter lümenini yüksek konsantrasyonlu antibiyotik + antikoagülan karışımıyla doldurup kateter akışını geçici olarak durdurmak.
Sistemik tedavinin yerini alamaz — her zaman kombinasyon.

Kateter çıkarma endikasyonları — KKT mümkün değil

- Septik şok tablosu
- *S. aureus* · Non-fermenter GNB · *Candida* · Mikobakteri
- Metastatik komplikasyon (endokardit, tromboflebit, pulmoner emboli)
- 72 saat yeterli tedaviye rağmen persistan bakteremi/kandidemi
- İnsizyon bölgesinde püy
- Subkutan tünelde enfeksiyon bulgusu
- KKT uygulaması mümkün değil

KKT önerileri — SEIMC/SEMICYUC 2018

1	Metastatik veya lokal septik komplikasyonlarda konservatif tedavi uygulanmamalı.	A-II
2	Stabil hasta + düşük virülanslı patojen (KNS) + kateter korunacaksa: KKT sistemik antibiyotikle birlikte sistematik olarak önerilir.	A-I
3	*Enterococcus*, *Corynebacterium* (C. jeikeium hariç) ve GNB için komplikasyonsuz stabil hastalarda denenebilir	C-III
4	KKT sistemik antibiyotik ihtiyacını ortadan kaldırmaz. Her zaman kombine kullanılmalı.	A-I

Kateter kilit tedavisi — önerilen antibiyotikler ve konsantrasyonlar

Antibiyotik	Konsantrasyon	İyileşme oranı	Stabilite / uyumluluk	Notlar
Vankomisin	2000 mg/L (2–20 000 aralığı)	**%77–93 (KNS)**	37°C'de stabil · Heparin 20–100 IU/mL + sitrat uyumlu · ≥10 000 mg/L'de çökelir	En yaygın kullanılan. Siprofloksasin, gentamisin, amikasin, seftazidim ile kombine edilebilir.
Teikopanin	10 000 mg/L (5000–20 000)	**Vankomisin 2000'den üstün**	96 saat stabil (heparin ile/hepsiz) · Heparin 100 IU/mL + amikasin/gentamisin uyumlu	Vankomisin 2000 mg/L'ye göre daha yüksek etkinlik.
Daptomisin	5000 mg/L (3500–5000)	**%85 (13 vaka)**	Ringer laktat ekle · 96 saat stabil · Heparin 100–5000 IU/mL + %25 etanol uyumlu	Gram-pozitif; biyofilm aktivitesi yüksek.
Siprofloksasin	2000 mg/L	**%95 (seçilmiş popülasyon)**	37°C'de 10 gün stabil · Heparin ile çökelir ama etkinlik korunur	Gram-negatif (Pseudomonas dahil) enfeksiyonlarda tercih.
Amikasin	2000 mg/L (1500–60 000)	**> %90**	Heparin uyumlu	Gram-negatif; geniş deneyim.

Chaves et al. SEIMC/SEMICYUC 2018 — B-I | Diğer: Gentamisin 2000–5000 · Sefazolin 5000–10 000 · Seftazidim 500–10 000 mg/L | Fernández-Hidalgo & Almirante 2014

KKT uygulama tekniği — pratik rehber (SEIMC 2018, Öneri B-I)

Hazırlık ve saklama

- Steril koşullarda hazırla — ideal olarak Eczane
- 3–7 günde bir hazırlanabilir, 4°C'de sakla
- Hazır çözeltiler uzun süre stabil

Hacim

- Tünelli kateter: 2–3 mL
- Tam implante port: 3–5 mL
- Üretici talimatına göre tam lümen hacmini doldur

Değiştirme tekniği

- Önceki KKT dozu çıkarılmadan kateter kullanılmamalı
- Yüksek konsantrasyonlu antibiyotiğin hızlı infüzyonunu önlemek için
- Her değiştirmede lümeni temizle

Süre ve sıklık

- Önerilen süre: 10–14 gün
- Değiştirme sıklığı: 24–72 saatte bir
- HD hastalarında: her diyaliz seansından sonra değiştir

Kateter kullanımı

- İdeal: KKT yerindeyken kateter kullanılmamalı
- Zorunluysa: kateter ve KKT dönüşümlü kullanılabilir
- Bu durumda KKT günde min. 8–12 saat lümende kalmalı

Sistemik tedavi

- Sistemik antibiyotik: 7–14 gün (bakteremik hastalar)
- KNS enfeksiyonlarında daha kısa süre yeterli olabilir
- KKT sistemik tedaviyi hiçbir zaman ikame etmez

Chaves et al. SEIMC/SEMICYUC 2018 — Öneri B-I | Fernández-Hidalgo et al. JAC 2006 | Rijnders et al. JAC 2005

KKT + Sistemik Antibiyotik vs. Sistemik Antibiyotik Tek Başına

Aksoy F, Karakoc Parlayan HN et al. ***Antibiotics 2025;14:461*** | Karadeniz Teknik Üniversitesi | Retrospektif kohort | Ocak 2019 – Aralık 2024 | n = 54 uzun dönem kateter Kİ-KDE

Grup 1
KKT + Sistemik AB — **n=27**

Grup 2
Sistemik AB tek başına — **n=27**

Ort. yaş 66.3 · %81.5 komorbidite · %94.4 hemodiyaliz endikasyonu · %66.7 GPB · %33.3 GNB · Medyan tedavi süresi 14 gün (her iki grupta)

Kateter sağkalımı ★

Gr.1: 1429.7 gün (%95 Gİ 1234–1626)

Gr.2: 479.4 gün (%95 Gİ 216–743)

p < 0.001
Log-rank

Kateter çıkarma

Gr.1: %11.1 (3/27)

Gr.2: %85.7 (18/21)

p < 0.001

KKT başarı oranı

Gr.1: %88.9 (24/27)

GPB %90
GNB %86

Diğer önemli bulgular

CRP 48–72. saatte (p=0.013)

Grup 1'de daha hızlı CRP düşüşü — ALT kombinasyonunun erken biyokimyasal yanıt avantajı

Hastane içi mortalite

Grup 1: %0 · Grup 2: %11.1 — fark istatistiksel anlamlı değil (p=0.236), ancak yön dikkat çekici

Patojene göre KKT başarısı

GPB: %90 (18/20) · GNB: %86 (6/7)
Günlük ALT: %86 · 3 günde bir ALT: %90

Takip kültürü pozitifliği

Grup 1: %11.1 (3/27) · Grup 2: %20 (2/10) — gruplar arasında anlamlı fark yok (p=0.482)

Ekokardiyografi — ne zaman, hangisi? (SEIMC 2018)

S. aureus — TEE çoğunlukla zorunlu

TTE ile IE: %2–14 | TEE ile IE: %14–25 | *Vakaların %15'i TTE normal iken TEE ile yeniden sınıflandırıldı.*

TEE ertelenebilir / gerekmeyebilir — risk faktörü YOK ise (A-II):

- Uzamış bakteremi YOK
- Hemodiyaliz bağımlılığı YOK
- Metastatik enfeksiyon odağı YOK
- İV ilaç bağımlılığı (IVDA) YOK
- İmplante CVC / intrakardiyak cihaz YOK
- Prostetik kapak / önceki IE YOK
- Kardiyak yapısal anomali YOK

Tüm risk faktörleri yoksa + 72 saatte negatif kültür + klinik yanıt → tedavi ≥14 gün ile komplikasyonsuz seyir >%95

Diğer patojenler — bireyselleştir

Öneri 2 (C-III): Persistan bakteremi/fungemi olan tüm hastalarda IE ekarte edilmeli. *Enterococcus* ve *Candida* yüksek IE riski taşır.

Enterococcus — NOVA skoru

1515 hastada endokardit oranı: TTE ile %16.7 · TEE ile %35.5
NOVA skoru < 5 puan → hastaların %14–27'sinde çok düşük endokardit riski → TEE'den kaçınılabilir.
NOVA bileşenleri: Pozitif kan kültürü sayısı · Bakteremi kaynağı · Önceki kapak hastalığı · Kalp üfürümü duyulması

Candida

Kandidemide endokardit: TTE ile %2.9 · TEE ile %11.5
Kateter çıkarılması, göz dibi ve ekokardiyografi birlikte değerlendirilmeli.

KNS ve GNB:

EKO zorunlu değil. Kapak hastalığı veya persistan bakteremi varsa bireysel değerlendir.

Takip kan kültürü — kime, ne zaman? (SEIMC 2018)

Persistan bakteremi: Uygun antimikrobiyal tedavinin 3. gününden sonra kanda canlı patojen varlığı.
S. aureus'ta 48–96. saatte pozitif takip kültürü komplike seyrin en güçlü prediktörü.

S. aureus — A-II

Tüm hastalarda zorunlu

Her 48-72 saatte bir ilk negatif kültüre kadar

- 48–96. saatte pozitif kültür → komplike seyrin en güçlü prediktörü
- Bakteremi < 3 gün: septik metastaz %5
- Bakteremi ≥ 10 gün: septik metastaz %25
- 12 hafta içinde nüks ve mortalite riski yüksek

Candida spp. — A-II

Tüm hastalarda zorunlu

Her 48 saatte bir ilk negatif kültüre kadar

- Tedavi süresi ilk negatif kültürden itibaren 14 gün
- Persistan kandidemi → mortalite riski HR 2.5 (95% CI 1.33–4.72)
- Negatifleşme belgelenene kadar günlük kültür alınabilir
- Kateter çıkarılması ve göz dibi muayenesiyle birlikte değerlendir

Diğer patojenler — A-II / B-II

Seçici — duruma göre

Kateter korunuyorsa: 72. saatte bir kontrol

- Kateter çıkarıldıysa rutin takip kültürü GEREKMEZ (A-II)
- Kateter salvage deneniyorsa: 72. saatte kontrol
- Persistan bakteremi saptanırsa → kateter çıkarılmalı (B-II)
- KNS, GNB, Enterococcus bu grupta

Chaves et al. SEIMC/SEMICYUC 2018 — Öneri 1-5 | Fowler et al. Arch Intern Med 2003 | Kim et al. JAC 2013 (Candida HR 2.5)

Tedavi süreleri — uluslararası rehber önerileri karşılaştırması

Rehber / Kaynak	Yıl / Ortam	Gram-negatif	KNS	Enterococcus	Uzatılmış tedavi
Alman Rehberi Böll et al.	2021 Onkoloji	*Pseudomonas, Stenotrophomonas*: ≥2 hafta	Defervesan sonrası 5–7 gün	Defervesan sonrası 5–7 gün	Komplikasyonlar (IE, osteomiyelit)
Fransız Önerileri Timsit et al.	2020 YBÜ	*Enterobacteriaceae, P. aeruginosa,* *A. baumannii*: 7 gün	7 gün	7 gün	Uzak komplikasyonlar
Uzman Görüşü Buetti et al.	2019 YBÜ	*Enterobacteriaceae*: 5–7 gün *P. aeruginosa, A. baumannii*: 7 gün	5–7 gün	5–7 gün	Persistan Kİ-KDE, komplike seyir
İspanya Rehberi **Chaves et al. ★**	2018 YBÜ	≥7 gün	5–7 gün (kateter çıkarıldıysa)	7–14 gün	KNS: cihaz / biyomateryal veya inflamasyon devamı
Uluslararası Uzman Görüşü Timsit et al.	2018 YBÜ	7–14 gün	5–7 gün	7–14 gün	Persistan bakteremi, komplikasyonlar
Uzman Görüşü Rupp et al.	2018 Tüm kateter	*Pseudomonas*/MDR: 10–14 gün Diğer GNB: 7–14 gün	5–7 gün	7–14 gün	Komplike Kİ-KDE (tromboflebit, IE)
IDSA Rehberi Mermel et al.	2009 Tüm kateter	7–14 gün	5–7 gün (antibiyotiksiz izlem mümkün)	7–14 gün	Komplike Kİ-KDE

Böll 2021 · Timsit 2020 · Buetti 2019 · Chaves 2018 · Timsit 2018 · Rupp 2018 · Mermel/IDSA 2009 | Muff et al. Infect Dis Ther 2021 (sistematik derleme)

Pratik özet — patojen → karar → süre

Patojen	Kateter	Komplike olmayan	Komplike	Kritik not
S. aureus **(MSSA/MRSA)**	**Çıkar (zorunlu)**	14 gün	4–6 hafta IE (protez): 6 hafta	Rutin EKO + göz dibi
KNS	**Çıkar (tercihan)**	5–7 gün	4–6 hafta	Önce kontaminasyonu dışla
Enterococcus	**Çıkar**	7–14 gün	4–6 hafta	E. faecalis'te IE ekarte et
GNB (fermenter)	**Çıkar**	7–14 gün	Uzat	De-eskalasyon fırsatı
GNB (non-fermenter)	**Çıkar (acil)**	10–14 gün	Uzat	Dar spektruma geç
Candida spp.	**Çıkar (acil)**	14 gün*	Uzat	*Kültür negatifleşmesinden

IDSA 2009 / 2011 / 2016 | ESC IE 2023 | IDSA Candida 2016 | ESCMID 2023

Kısa süre yeterli mi? — Muff et al. 2021 sistematik derleme bulguları

Muff S, Tabah A, Que YA, Timsit JF, Mermel L, Harbarth S, Buetti N. ***Infect Dis Ther 2021;10:1591–1605***

GNB (n=157)	KNS (n=451)	*Enterococcus* (n=172)
Çalışmalar: 3 çalışma (Ruiz-Ruigómez, Lee, Surapat)	**Çalışmalar:** 3 çalışma (Hebeisen, San-Juan, Raad)	**Çalışmalar:** 2 çalışma (Sandoe, Marschall)
Bulgu: ≤7 gün ile >7 gün arasında mortalite ve relaps farkı yok	**Bulgu:** 0–3 gün ile daha uzun süreli tedavi arasında mortalite ve relaps farkı yok.	**Bulgu:** Tedavi süresi ile mortalite arasında ilişki saptanmadı
7 gün makul — kateter çıkarılmalı	**≤3 gün düşünülebilir — kateter çıkarılmalı**	**7–14 gün makul — kanıt boşluğu büyük**

Sınırlılık: Kohort çalışmaları retrospektif, düşük metodolojik kalite (Newcastle-Ottawa).

KNS-Kİ-KDE'de antibiyotiksiz yaklaşım — ilk RKÇ

Badia-Cebada L et al. ***Antibiotics 2023;12:839*** | EudraCT: 2017-003612-39 | 14 İspanyol hastane | Temmuz 2019 – Ocak 2022

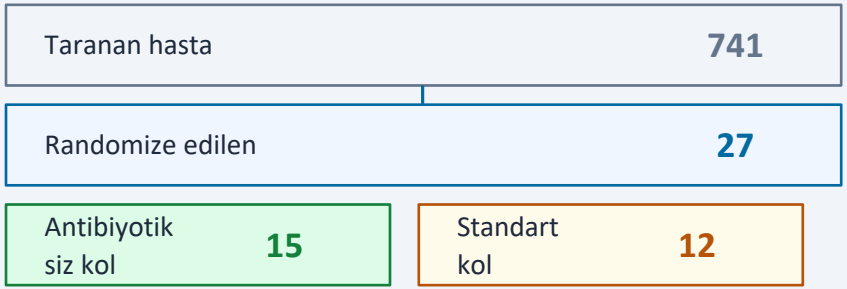
Çalışma tasarımı

Randomize, açık etiketli, çok merkezli, non-inferiority RKÇ

Dahil edilme kriterleri:
- Düşük riskli KNS-Kİ-KDE
- Hemodinamik stabil, immünkompetan
- Protez materyal yok (kateter dışı)
- Kateter çıkarılmış (randomizasyondan ≤72 saat önce)

Dışlama (başlıcaları):
S. lugdunensis, kalıcı kateter, kapak hastalığı, nötropeni, septik tromboflebit kanıtı

1:1 randomizasyon:
- Kol A: Antibiyotik YOK (intervansiyonel)
- Kol B: IV antibiyotik 5–7 gün (standart)



741 tarandı → 27 randomize: Dahil etme kriterleri çok kısıtlayıcı + COVID-19 pandemi etkisi (172 hasta dahil gecikmesi)

Primer sonlanım (90 gün)
Antibiyotiksiz: **1/15** (septik tromboflebit) **Standart kol:** **0/12** komplikasyon yok

90 gün mortalite: Kİ-KDE ilişkili ölüm yok |
Kür süresi: 3 gün (AB–) vs. 1.25 gün (AB+)

Çalışma hedef örnekleme ulaşamadı (27/125). Non-inferiority kanıtlanamadı. Ancak düşük riskli seçilmiş olgularda antibiyotiksiz yaklaşım güvenli görünüyor.

De-eskalasyon — gecikmeden, kanıta dayalı

Empirik geniş spektrum

Karbapenem / pip-tazo

Kültür + duyarlılık

24–48 saat içinde değerlendir

Dar spektruma geç

Hedefe yönelik tedavi

Yaygın engeller — ve yanıtları

"Hasta iyi gidiyor, değiştiremem"	→ İyi gitmesi dar spektrumla da devam eder — bunu destekleyen kanıt güçlüdür
"MİK sınırda"	→ Duyarlı kategorisindeyse geç; PK/PD optimizasyonu yap
"Süperenfeksiyon korkusu"	→ Geniş spektrum tutmak riski azaltmaz, artırır

Kollef et al. Chest 2008 | Tabah et al. CID 2020 | IDSA AMS Kılavuzu 2016

De-eskalasyon yolları — kültür geldi, şimdi ne yapıyoruz?

Temel kural: Her pozitif kültür sonucu bir de-eskalasyon fırsatıdır. Empirik rejim daraltılamıyor mu? → Gerekçesini kaydet.

Vankomisin + Antipsödomonal Beta-laktam / Karbapenem

Antipsödomonal BL ile	Karbapenem ile
KNS — MSSE Sefazolin/oksasiline geç · GNB kapsamını kes	Sefazolin/oksasiline geç · GNB kapsamını kes
KNS — MRSE Vankomisin sürdür · GNB kapsamını kes	Vankomisin sürdür · GNB kapsamını kes
GNB — Duyarlı Vankomsini kes · Seftriakson/sefazoline dar	Vankomsini kes · Seftriakson/sefazoline dar
GNB — ESBL Vankomsini kes · Karbapenem başla	Vankomsini kes · Karbapenem sürdür (ESBL/KRO varsa)
***S. aureus* — MSSA** Sefazoline geç · GNB kapsamını kes	Nafsilin/oksasilin/sefazoline geç · GNB kapsamını kes
***S. aureus* — MRSA** Vankomisin sürdür · GNB kapsamını kes	Vankomisin sürdür · GNB kapsamını kes

Empirik Antifungal

Bakteri izole edildi
Fungal kanıt yok

Ampirik antifungali kes

Kandidemi doğrulandı
Flukonazol duyarlı
Ekinokandin → flukonazole geç
(stabil hasta, kateter çıkarıldı)

Kandidemi doğrulandı
Flukonazol dirençli
Ekinokandin sürdür veya
lipozomal amfoterisin B

C. glabrata / C. krusei

Ekinokandin tercih
Azol kullanma

"IV bitmeden taburcu olmaz" — bu dogma yıkılıyor

Geçiş kriterleri

- Klinik iyileşme (ateşsiz ≥ 48 saat, hemodinami stabil)
- Oral alım mümkün, GIS absorbsiyon yeterli
- Yüksek biyoyararlanımlı oral ajan mevcut
- Komplike odak yok, metastatik enfeksiyon dışlandı

Güvenli geçiş örnekleri:

- GNB (ESBL-): florokinolon, TMP-SMX
- KNS (komplike olmayan): TMP-SMX ± rifampin
- *Candida* (duyarlı, stabilize): flukonazol

IV sürdürülmeli

- *S. aureus* bakteremisi (standart öneri IV)
- IE, osteomiyelit (oral geçiş için dikkatli hasta seçimi)
- Zor patojenler: MRSA, KPC, *Candida* non-albicans

POET çalışması (NEJM 2019):
Stabil IE'de oral geçiş non-inferior bulundu.
Seçilmiş hastalarda kapı açıldı — dikkatli hasta seçimi şart

OVIVA (Lancet 2019):
Kemik ve eklem enfeksiyonlarında erken oral geçiş non-inferior

Iversen et al. NEJM 2019 (POET) | Li et al. Lancet 2019 (OVIVA) | IDSA AMS 2016

Fazla antibiyotik = güvenli değil, maliyetli ve tehlikeli

Direnç seçilimi

Her ekstra gün = seçim baskısı.
Candida süper-enfeksiyonu, ESBL baskısı, VRE kolonizasyonu.

Nefrotoksisite

Vankomisin uzun kullanım → AKI (özellikle pip/tazo kombinasyonu).
Aminoglikozid → nefrotoksisite, ototoksisite

C. difficile enfeksiyonu

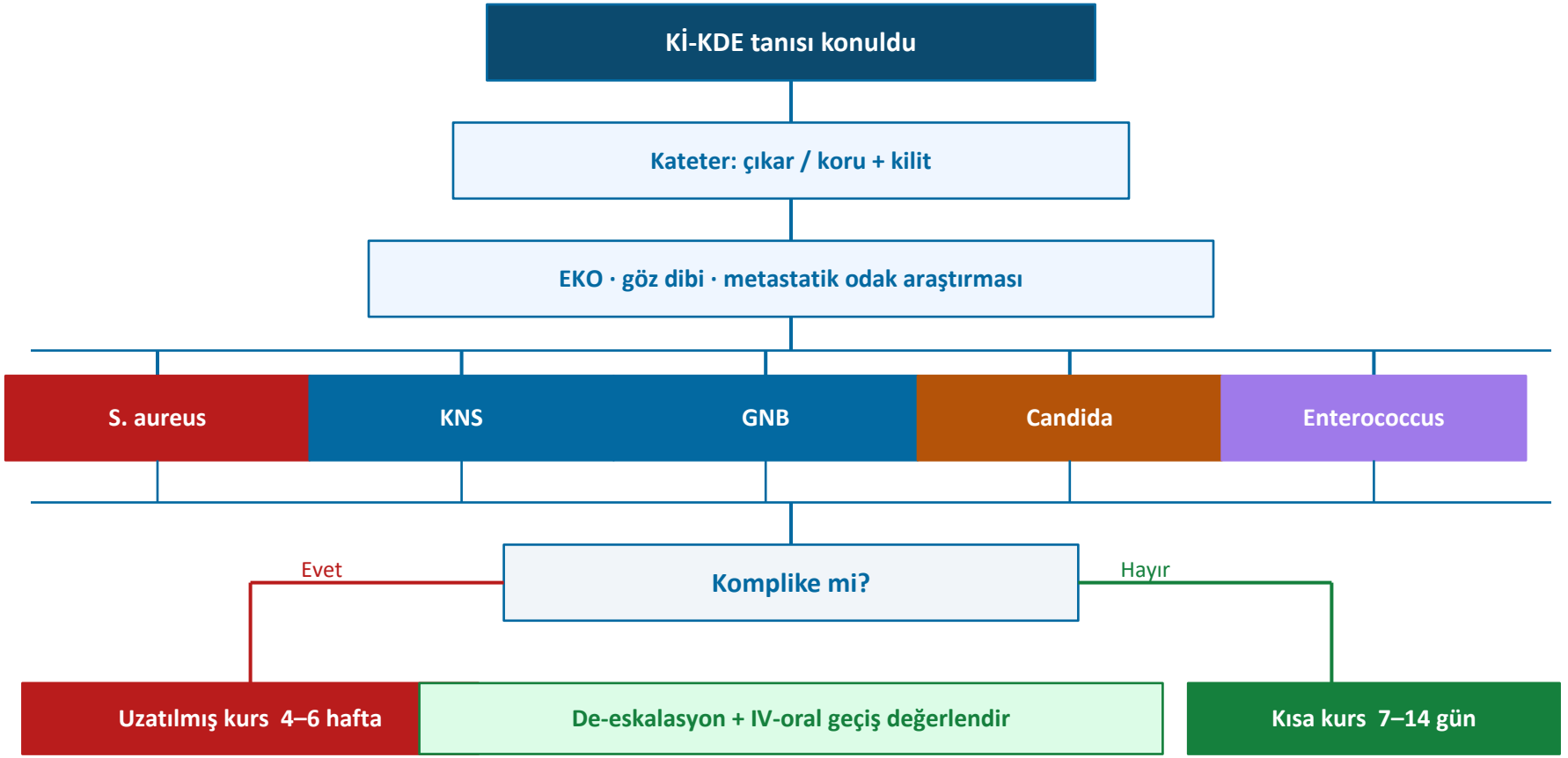
Florokinolon, karbapenem → risk artışı.
Her 3 ekstra gün ~%5–10 ek risk.

Maliyet ve iş yükü

IV antibiyotik günlük maliyeti, hemşire iş yükü, yatan hasta günü, damar yolu komplikasyonu.

"Peki pratikte neden hâlâ uzatıyoruz?"

Kİ-KDE tedavi algoritması



*S. aureus: minimum 14 gün

Sabrınız için teşekküler…