

Hastaya Göre Antibiyotik Seçimi



Dr.Halis Akalın

Antibiyotik Kullanımı

- Profilaksi: Enfeksiyonu önlemek için antibiyotik kullanılması
 - Ampirik: Klinik olarak enfeksiyon tanısı mevcut fakat etken belli değil
 - Etkene yönelik: Etken belli fakat antibiyotik duyarlılık sonucu bilinmiyor
 - Duyarlılık sonucuna yönelik: Etken ve duyarlılığı biliniyor
-

Yetersiz Antimikrobik Tedavi

- ❑ Enfeksiyonun mikrobiyolojik olarak dökümante edildiği(kültür ve duyarlılık sonucu) anda, etkili olmayan antimikrobik veriliyor olması
- ❑ Candida spp.-Antifungal yok
- ❑ Enfeksiyon-Antibiyotik almıyor

Kollef MH, Clin Infect Dis 2000

Uygun Tedavi-Optimal Tedavi

- Uygun tedavi: Ampirik olarak başlanan antibiyotiğe, etken olarak idantifiye edilen bakterinin duyarlı olması
- Optimal tedavi: Etken olan bakteriye karşı in vivo bakterisidal etki sağlanması

Gillespie EL, Connecticut Medicine 2005

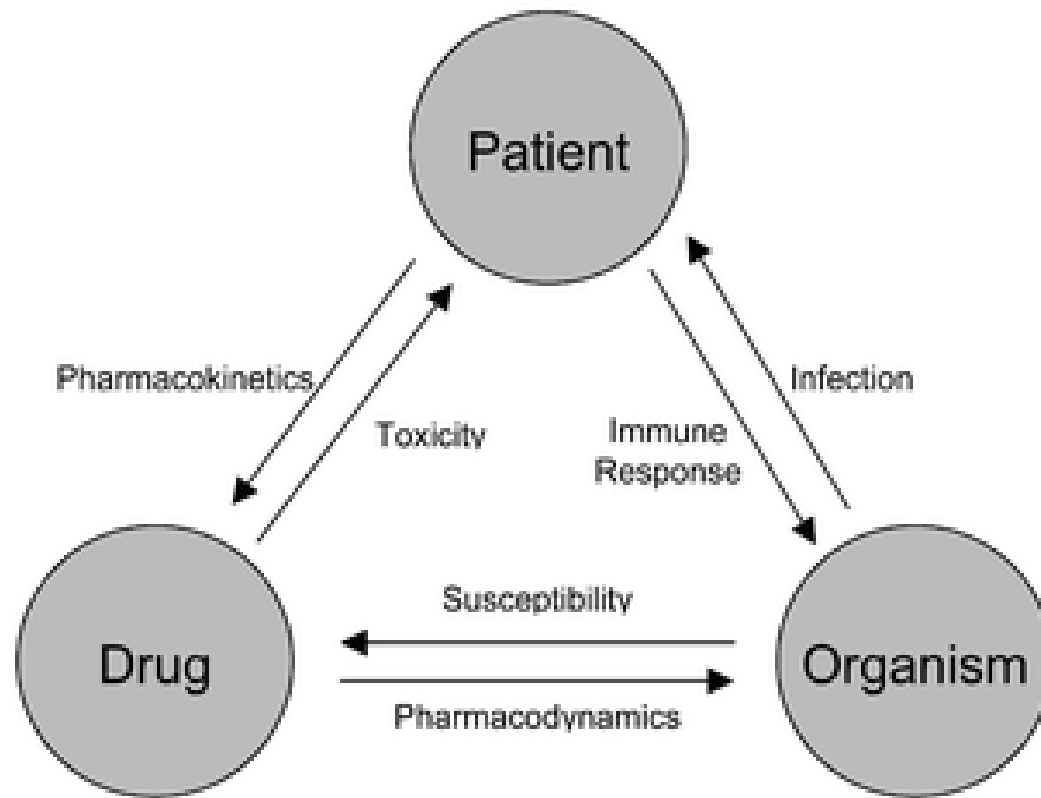
Enfeksiyon Hastalıkları Pratiđi

1.Yeterli ampirik tedavi

2.Direnç gelişiminin en aza indirilmesi



Paterson DL, Clin Infect Dis 2003



Antibiyotik Seçimi Öncesi-Sorular?

1. Endikasyonu var mı?
 2. Mikrobiyolojik incelemeler yapılmış mı?
 3. En olası etken?
 4. En uygun antibiyotik(farmakokinetik, toksik etkiler, maliyet, spektrum, bakteriyostatik veya bakterisidal etki)?
 5. Kombinasyona gerek var mı?
 6. **Konak faktörleri?**
 7. Uygulama yolu?
 8. Doz?
 9. Kültür-Duyarlılık sonucuna göre değişim?
 10. Tedavi süresi?
-

Ampirik Tedavi-Antibiyotik Seçimine Etki Eden Faktörler

- ❑ Enfeksiyon yeri ve ciddiyeti
 - ❑ Konak faktörleri
 - ❑ Toplum kökenli veya hastane kökenli enfeksiyon
 - ❑ Lokal epidemiyoloji ve direnç oranları
-

Konak Faktörleri-1

- Yaş
 - Böbrek fonksiyonları
 - Karaciğer fonksiyonları
 - Gebelik
 - Laktasyon
 - Enfeksiyonun yeri
-

Konak Faktörleri-2

- Hastaya ait özel risk faktörleri
 - Dirençli bakteri riski(antibiyotik kullanımı, yandaş hastalık, ortam-zaman)
 - Hastanın genel durumu
 - Hastanın immün sistemi
 - Hastanın kullandığı diğer ilaçların(antibiyotik dışı) getirdiği risk
 - Hastaya ait farmakokinetik faktörler
 - YBÜ'de stres, sepsis
 - Şişmanlık
 - Yanık
 - İlaç etkileşimleri
-

Toplum Kökenli ÜSE

ESBL(+) Etken İçin Risk Faktörleri

- ❑ Son 3 ay içinde hastanede yatış
- ❑ Son 3 ay içinde antibiyotik kullanımı
- ❑ 60 yaşın üzerinde olmak
- ❑ DM
- ❑ Erkek cinsiyet
- ❑ Klebsiella pneumoniae enfeksiyonu
- ❑ Daha önce 3.kuşak sefalosporin tedavisi
- ❑ Daha önce 2.kuşak sefalosporin tedavisi
- ❑ Daha önce kinolon kullanımı
- ❑ Daha önce penisilin kullanımı

Toplum Kökenli Pnömoni

- Penisilin dirençli ve dirençli pnömokok

- Yaş>65

- Son 3 ay içinde beta-laktam AB

- Alkolizm

- İmmünsüpresyon

- Birden çok yandaş hastalık

- Kreşte çocuğu ile temas

- Enterik gram negatif basiller

- Bakımevinde yaşama

- Kardiyopulmoner hastalık

- Birden çok yandaş hastalık

- Yakın zamanda antibiyotik kullanımı

ATS Klavuzu, AJRCCM 2001

Toplum Kökenli Pnömoni

- *Pseudomonas aeruginosa*

Bronşektazi

Kortikosteroid tedavisi(>10 mg/gün prednizon)

1 ay içinde >7 gün geniş spektrumlu AB

Malnütrisyon

ATS Klavuzu, AJRCCM 2001

Bakımevinde Gelişen Pnömoni

- Dirençli bakterilerin etken olması için risk faktörleri
 - Önceden antibiyotik kullanımı
 - ADL skorunun yüksek olması
 - Transfer, beslenme, banyo yapma, giyinme, tuvalet, kontinans(tam bağımsız=1, kısmen bağımlı=2, tamamen bağımlı=3)

El Solh AA, Clin Infect Dis 2004

HKP-Erken Dönem

Hastaneye yatıŖtan itibaren ilk 4 gün

- ❑ *Streptococcus pneumoniae*
 - ❑ *Staphylococcus aureus*
 - ❑ *Haemophilus influenzae*
 - ❑ Enterik gram negatif çomaklar
 - ❑ *Moraxella catarrhalis*
-

HKP-Geç Dönem (>4 gün)

- ❑ *P. aeruginosa*
 - ❑ *S. aureus*(MRSA)
 - ❑ *Acinetobacter* spp.
 - ❑ *K.pneumoniae*
 - ❑ *Enterobacter* spp.
 - ❑ *Escherichia coli*
-

Etyoloji-Özel durumlar

- ❑ Anaerobikler Aspirasyon, Torako-abdominal cerrahi
- ❑ S.aureus D.mellitus, koma, kafa travması, KRY, IV ilaç kullanımı, influenzae
- ❑ Legionella Yüksek doz steroid
- ❑ Aspergillus Yüksek doz steroid
- ❑ Pseudomonas KOAH, bronşektazi, kistik fibroz, yüksek doz steroid

ATS Klavuzu-2005

Risk Faktörleri (Dirençli bakterilerle karşılaşma riski)

- ❑ Son 90 gün içinde antibiyotik tedavisi
 - ❑ Hastanede kalış süresinin ≥ 5 gün
 - ❑ Toplumda veya üniteye yüksek direnç oranları
 - ❑ HCAP için risk faktörleri
 - Son 90 gün içinde ≥ 2 gün hastanede yatış
 - Bakımevinde veya uzun süreli bakım ünitesinde kalma
 - Evde infüzyon tedavisi(antibiyotikleri kapsayan)
 - 30 gün içinde kronik diyaliz
 - Evde yara bakımı
 - Aile içinde dirençli bakteri
 - ❑ İmmünsüpresif hastalık ve/veya tedavi
-

ATS Klavuzu-2005

Tedavi Yaklaşımı (tüm pnömoniler için:hafif-orta-ağır)

□ Erken ve risk faktörü yok

-Seftriakson

-Levofloksasin, Moksifloksasin, Siprofloksasin

-Ampisilin-Sulbaktam

-Ertapenem

□ Geç veya risk faktörü var

Önceden Antibiyotik Alımı Dirençli Bakterilerle Enfeksiyon Riski

Prospektif, tek merkez, 135 VIP

Dirençli bakterilerle karşılaşma riski

Sonuç

-MV süresi 7 gün ve daha fazla

-15 gün içinde antibiyotik kullanımı

Dirençli bakterilerle karşılaşma riski
anlamlı olarak yüksek

Trouillet JL, AJRCCM 1998

MRSA Enfeksiyonu-Risk Faktörleri

□ Hastayla ilişkili

- Kolonizasyon
- Obezite
- Son dönem böbrek hastalığı
- İmmünsüpresif tedavi
- DM
- Medulla spinalis yaralanmaları
- Karaciğer yetmezliği
- Anerji
- Açık-kronik yaralar

□ Tedaviyle ilişkili

- Antibiyotik kullanımı
- >2 hafta yatış
- İnvaziv işlem
- SVK
- Uzun süre MV
- Yüksek riskli alanda uzamış yatış

Solomkin JS, Am J Surg 2004

- ❑ 267 P.aeruginosa bakteriyemisi
 - ❑ 66 hasta(%24.7) bakteriyemi öncesinde P.aeruginosa'ya etkili antibiyotik almış
 - 66 hasta:Piperasilin, Seftazidim, İmipenem, Siprofloksasin, Gentamisin, Amikasin
 - 54 monoterapi
 - 8 kombinasyon
 - 2 monoterapiyi izleyen kombinasyon
 - ❑ Bakteriyemi öncesi antibiyotik alan hastalarda almayanlara göre, daha önce almış olduğu antibiyotikler dışındakilerden en az birine dirençli P.aeruginosa bakteriyemisi riski anlamlı olarak yüksek (OR,1.8;%95CI,1.0-3.4;p=0.06)
-

- ❑ Bakteriyemi öncesi monoterapi, antibiyotik almayanlara göre anlamlı olarak dirençli bakteriyemi riski($p=0.07$)
 - ❑ Bakteriyemi öncesi kombinasyon, antibiyotik almayanlara göre risk oluşturmuyor($p=0.47$)
 - ❑ Bakteriyemi öncesi kullanılan antibiyotik(monoterapi), kendisine dirençli *P.aeruginosa* bakteriyemisi için risk faktörü(OR,2.5;%95 CI,1.3-4.8; $p=0.006$)
 - ❑ Kombinasyon için anlamlı risk artışı yok($p=0.34$)
 - ❑ Daha sonra direnç gelişimi açısından kombinasyon ile monoterapi arasında fark yok($p=0.59$)
 - ❑ SONUÇ: Daha önce hastada kullanılan antibiyotiğe dikkat-özellikle bu antibiyotiği tek başına tedavide kullanma
-

Kateterle İlişkili Enfeksiyonlarda Tedavi

- Sıklıkla ampirik başlanır
- Hastanın durumu, risk faktörleri
- Özgül ampirik tedavi ?
- Glikopeptid
- Kritik hastalarda veya bağışıklığı kırılmış hastalarda gram negatiflere etkili AB
- IV-PO antibiyotik tedavi

Mermel LA, Clin Infect Dis 2001

Kateterle İlişkili Enfeksiyonlarda Tedavi

Kateteri ne zaman çekelim?

- ❑ SVK(tünelsiz) + Akut ateş atağı
Hafif-Orta derecede hastalık(hipotansiyon veya organ yetmezliği yok)
- ❑ Kan kültürü(en azından 1 perifer + 1 kateter)
- ❑ Başka enfeksiyon odağı yoksa, kateteri çıkar ve ucunu kültüre gönder
- ❑ Yeni kateter veya klavuz üzerinden değişim
- ❑ Antibiyotik tedavisini düşün

Kateterle İlişkili Enfeksiyonlarda Tedavi

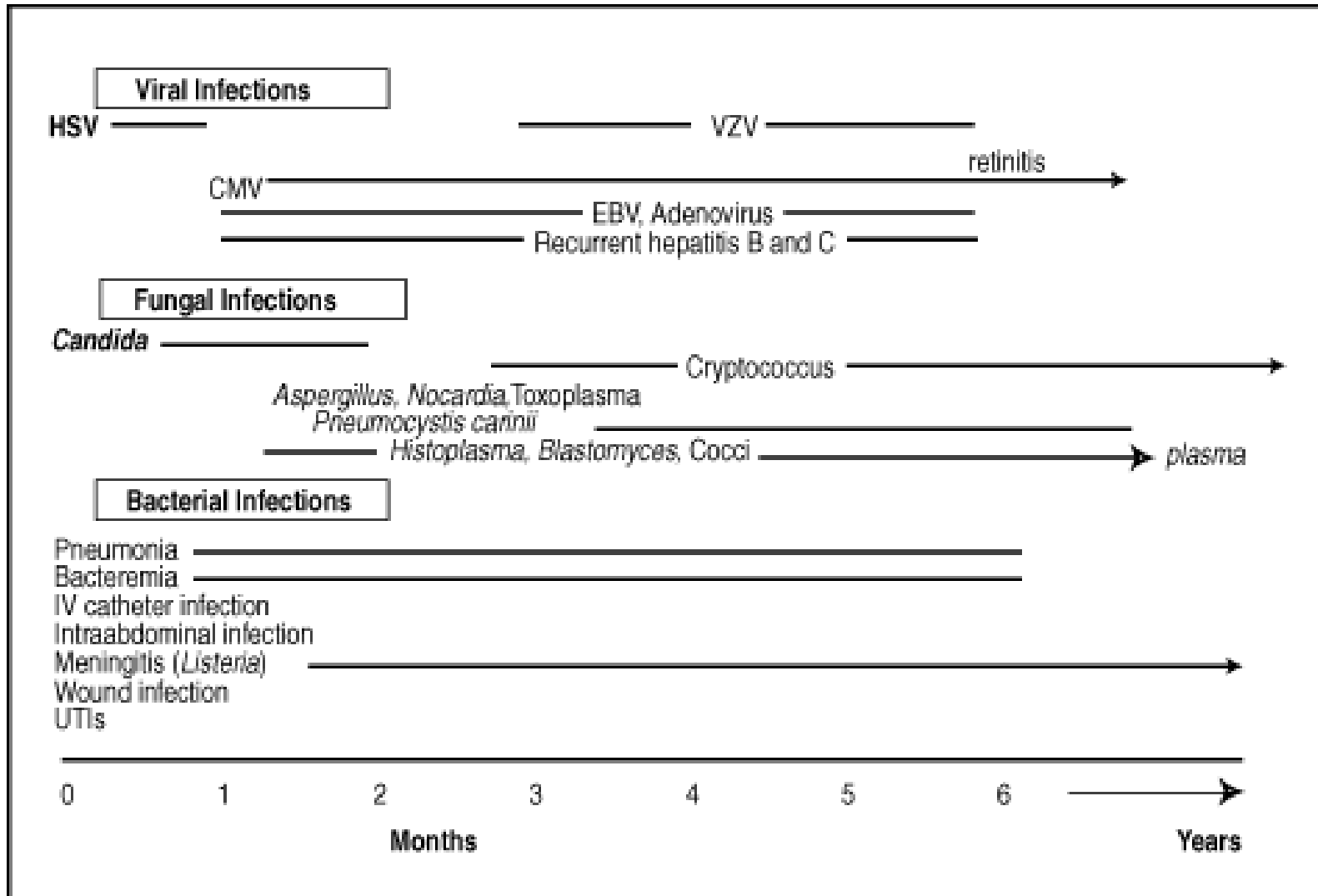
- SVK(tünelsiz) + Akut ateş atağı
Ciddi hasta(hipotansiyon, hipoperfüzyon, organ yetmezliği)
- Kan kültürü(en azından 1 perifer + 1 kateter)
- Başka enfeksiyon odağı yoksa, kateteri çıkar ve ucunu kültüre gönder
- Yeni kateter veya klavuz üzerinden değişim
- Antibiyotik tedavisi başlanmalı

Mermel LA, Clin Infect Dis 2001

Nötropenik Hasta

- FEN: Ampirik tedavi *P.aeruginosa*'ya etkili
- Glikopeptid endikasyonu
 - Kateterle ilişkili enfeksiyon şüphesi
 - Penisilin veya sefalosporin dirençli *S.pneumoniae* veya MRSA ile kolonizasyon
 - Kan kültüründe gram(+) üreme
 - Hipotansiyon

Hughes WT, Clin Infect Dis 2002

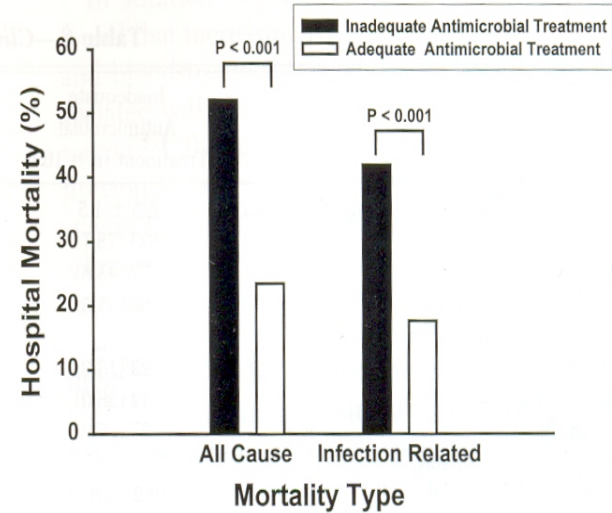


Prospektif, Kohort Çalışma YBÜ'ne Yatırılan Hastalar

- 2000 hasta, 655'inde klinik enfeksiyon (%80.5 pozitif kültür)
- 169 yetersiz tedavi, 486 yeterli tedavi
- Yetersiz tedavi alan 169 hasta

TKE-HKE	%45.2
HKE	%34.3
TKE	%17.1

- Enfeksiyona bağlı mortalite:
 Yetersiz tedavi alanlarda mortalite %42
 Yeterli tedavi alanlarda mortalite %17.7
 p<0.001
- Yetersiz antimikrobik tedavi AOR 4.26, p<0.001
- Yeterli olmayan antibiyotik tedavisi için en önemli risk faktörü-Önceden AB kullanımı
- En sık bakteriler
 MRSA
 MDGNB
 Candida spp.
 VRE



Kollef MH, Chest 1999

Kan Dolaşımı Enfeksiyonu-Prognoz

- ❑ YBÜ, 1997-1999, 4913 hasta
- ❑ 492 hastada KDE(%10)
- ❑ 189 hastada ölüm(%38.4)
- ❑ Yeterli AB-mortalite %28.4
- ❑ Yetersiz AB-mortalite %61.9, $p<0.001$, RR 2.18
- ❑ KDE ile ilişkili mortalite %11.9-%29.9, $p<0.001$, RR 2.52
- ❑ Hastanede ölüm için yetersiz AB en önemli risk

AOR 6.86, $p<0.001$

Ibrahim EH, Chest 2000

- ❑ Yeterli AB-Önceden AB %48.1
- ❑ Yetersiz AB-Önceden AB %71.4 $p < 0.001$

- ❑ Etken(n) Yetersiz AB(%)

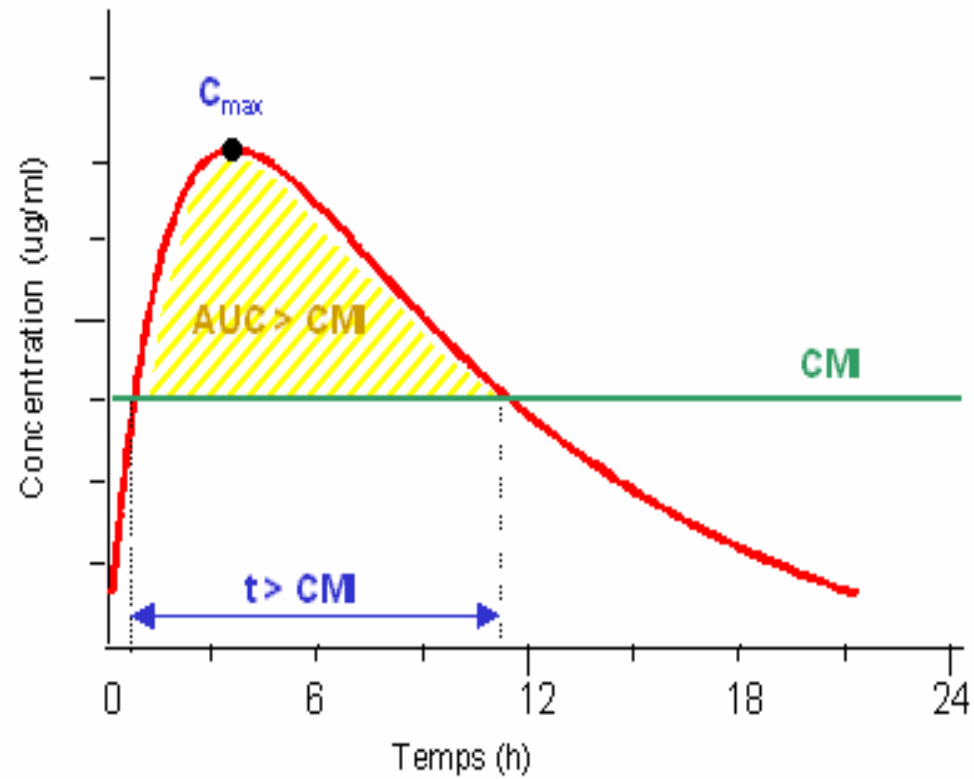
VRE(17)	100
Candida spp.(41)	95.1
MRSA(46)	32.6
KNS(96)	21.9
P.aeruginosa(22)	10

- ❑ Candida spp.-yetersiz Antimik- AOR 51.86
- ❑ Önceden AB-yetersiz AB- AOR 2.08

Tedavide Gecikme-Prognoz

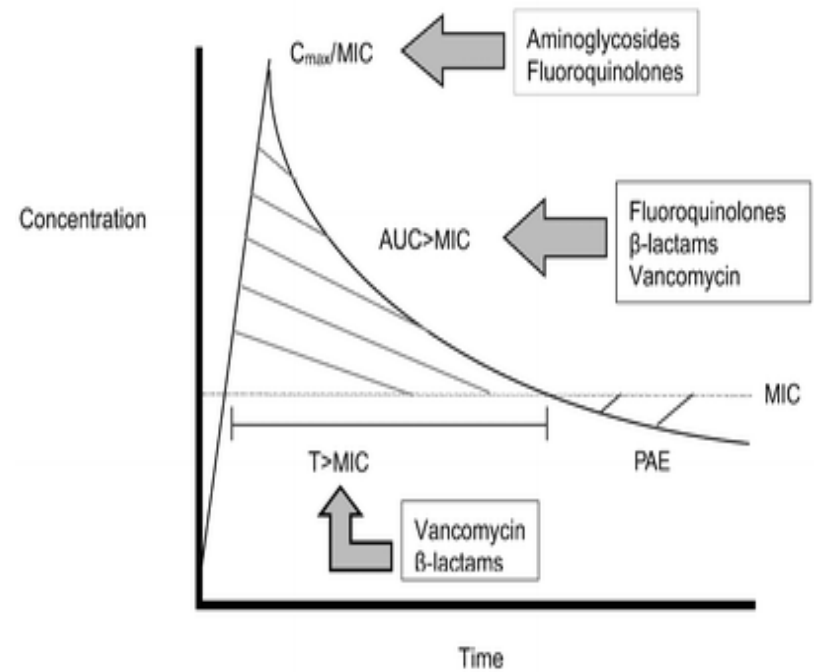
- 107 VIP
- 33 hastada(%30.8) tedavi gecikmesi (≥ 24 saat)
- 33 hastada gecikme
 - 6 hastada ampirik tedaviye dirençli etken
 - 25 hastada order gecikmesi
 - 2 hastada uygulamada gecikme
- Gecikmiş tedavi-Mortalite $23/33=\%69.7$
- Gecikme yok-Mortalite $21/74=\%28.4$ $p<0.01$
- VIP-Mortalite $\%39.4-\%10.8$ $p=0.001$

Farmakokinetik/Farmakodinamik



Farmakokinetik/Farmakodinamik

- Konsantrasyona bağlı etki
 - Aminoglikozidler
 - Florokinolonlar
- Zamana bağlı etki
 - Beta-laktamlar
 - Klindamisin



- Konsantrasyona bağlı etki

Aminoglikozidler $C_{max}/MIC \geq 10$

Florokinolonlar $AUC/MIC > 125$

- Zamana bağlı etki

Beta-laktamlar $T > MIC$

-Penisilinler %60-70

-Sefalosporinler %50-70

-Karbapenem %40-50

- Vankomisin(Konsantrasyon bağımsız)

$AUC/MIC, T > MIC$

Florokinolonlar

- $C_{max}/MIC > 10$
 - $AUC/MIC > 125$
 - 125-250 Bakteriyel eradikasyon 7 gün
 - >250 Bakteriyel eradikasyon 1.9 gün
 - *S.pneumoniae* $AUC/MIC = 30-40$
-

Glikopeptidler

- $T > MIC$
- $AUC/MIC < 125$ Klinik başarısızlık
- Başarısızlık görülen hastaların sadece birinde vadi düzeyi $< MIC$
- $AUC/MIC > 400$ Optimal etki

Hyatt JM, AAC 1994

Moise PA, Am J Health Syst Pharm 2000

Farmakokinetik Değişiklikler

- Böbrek yetmezliği
 - Karaciğer yetmezliği
 - Kritik hastalık
 - Sepsis
 - Yanık
 - Obezite
 - Gebelik
 - Akut medulla spinalis hasarı
 - Kistik fibroz
-

Farmakokinetik Değişiklikler

- Kritik hastalık/sepsis
Vd artar, renal ve hepatik klirens azalır
 - Obezite
Vd artar
 - Yanık
Akut faz(ilk 48 saat)- Vd artar
Hiperdinamik faz-GFR artar, protein azalır
-

Kritik Hastalık/Sepsis

- Aminoglikozidler
Vd artar(0.43 L/kg'a kadar)
- Beta-laktamlar için tahmin güç
- Florokinolonlar için klinik durum?

McKinnon PS, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004

Obezite

- Aminoglikozidler
 $ABW = IBW + 0.4(TBW - IBW)$
- Vankomisin
Vd artar(%49'a kadar artabilir)
Klirens 2.5 kat artabilir
 $2 \times 1 \text{ g} = 3 \times 2 \text{ g}$
- Penisilin, sefalosporin, kinolon, aztreonam, karbapenem
Mümkün olan en yüksek doz
Erstad BL, Intensive Care Med 2004
McKinnon PS, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004

Konak Faktörleri-3

- Gereksiz yatırım getirdiği risk
 - Hastanın tedaviye uyumu
 - APAT
-

