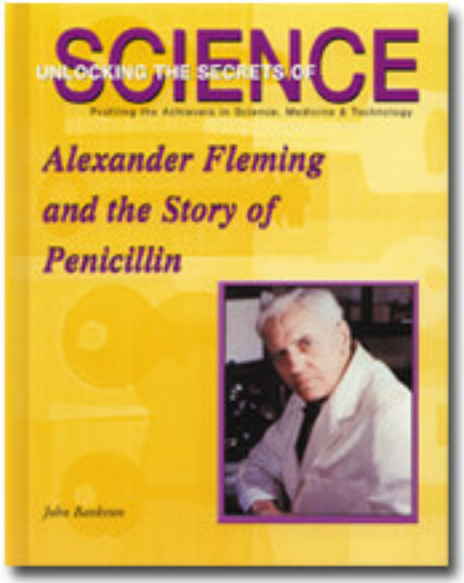
ANTİBİYOTİKLER: DÜNÜ, BUGÜNÜ VE YARINI

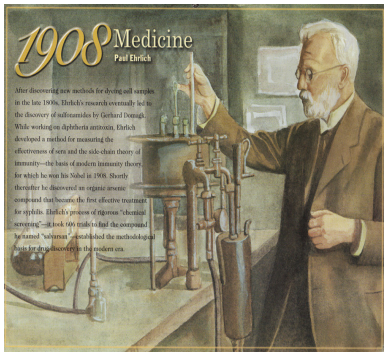


Dr. Halis Akalın
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

- Antibiyotik keşifleri
- Antimikrobiklere direnç gelişmesi
- İlaç endüstrisi
- Akılcı kullanım
- Direnç sorunu ve yeni moleküller

ANTİBİYOTİK KEŞİFLERİ

1907



- Paul Ehrlich (Kemoterapinin babası)

  Kemoterapi kavramını ortaya koydu
  Bir ilacın doğrudan ve seçici olarak mikroorganizma üzerine etkisi
  Arsenik sifiliz tedavisinde kullanıldı
  Trypanosoma brucei için füksin ile fare deneyleri yaparken direnç sorununu farketti(ilaç zayıflığı)

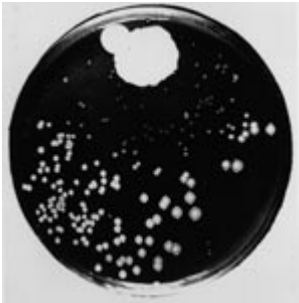
Moberg CL. Microbial Drug Resistance 1996

1928

- Antibiyotik çağı Sir Alexander Fleming'in penisilini bulması ile başladı

Penicillium notatum'un etrafında S.aureus kolonilerinin bulunmadığını farketti

Bakterileri öldüren bu maddeye penisilin adını verdi



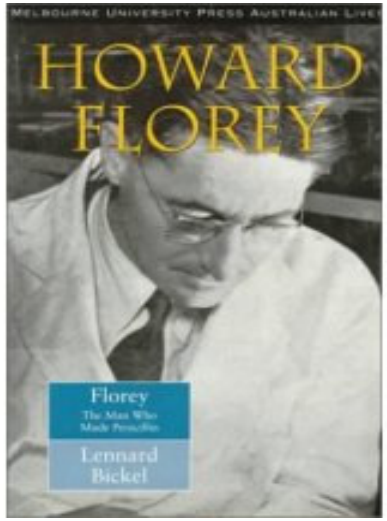
1935

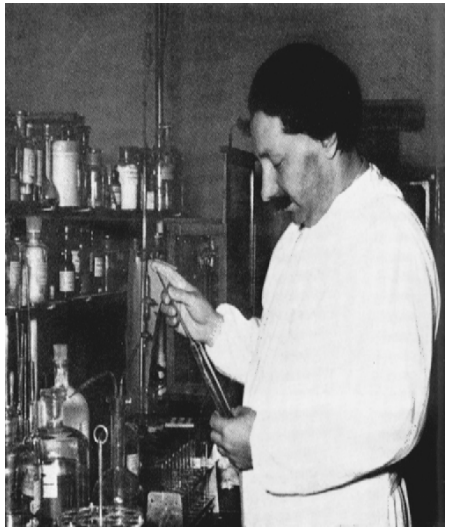
- Gerhard Domagk

Sülfonamidler tedavide kullanıldı

1940

- Patolog Henry Florey ve Kimyacı Ernst Chain Penisilini izole ettiler ve hayvan deneylerinde başarı sağladılar





1941

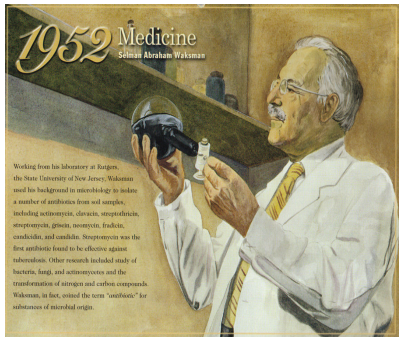
- 43 yaşında bir Oxford polisi
- Ağzının kenarını kesmiş
- Lokal stafilokok selüliti ve sekonder olarak gelişen ve orbital osteomyelit ve pnömoni ile komplike olan streptokok enfeksiyonu
- Lokal drenaj ve Sülfapiridin tedavisi başarısız

Armstrong D. Microbial Drug Resistance 1996
Kunin CM. Annals Intern Med 1993

12 Şubat 1941
Kemoterapi'de Yeni Bir Dönem

- 400 mg IV penisilin enjeksiyonunu takiben her 3 saatte bir 100 mg
- 5 günlük tedavi sonunda hızlı iyileşme
- Tedavi penisilin olmadığından devam etmemiş
- Hasta 10 gün boyunca stabil
- Stafilokok enfeksiyonu nüksü ve 15 Mart 1941'de hasta kaybedilmiş

1944



- Profesör Selman Abraham Waksman

  Streptomisin'in tüberküloz basili üzerine etkili olduğunu gösterdi

  Antibiyotik kavramı(1956): Mikroorganizmalar tarafından oluşturulan ve ve diğer bazı mikroorganizmaların üremelerini durduran veya onları öldüren kimya maddeleri

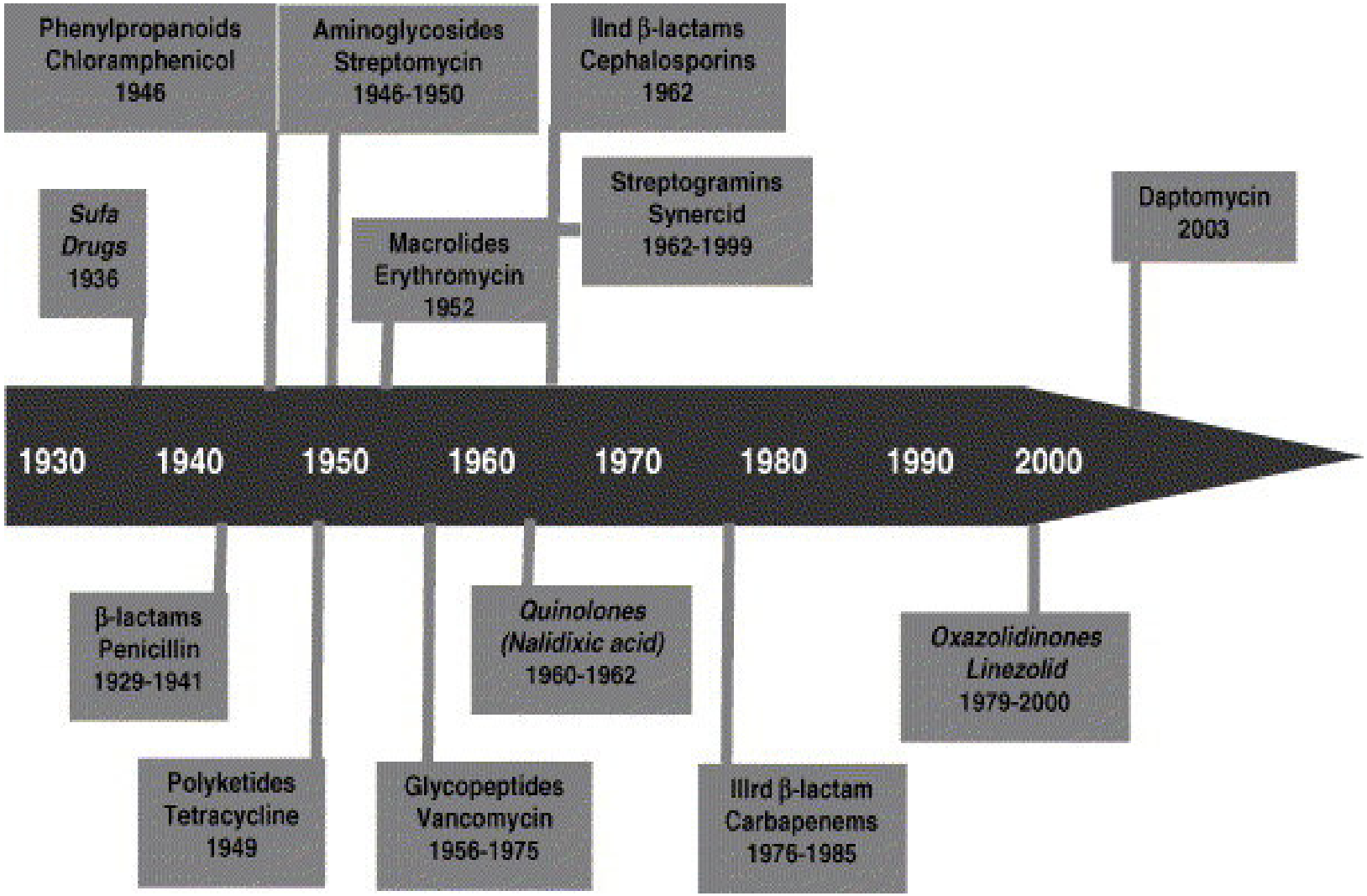
1945

- Profesör Giuseppe Brotzu

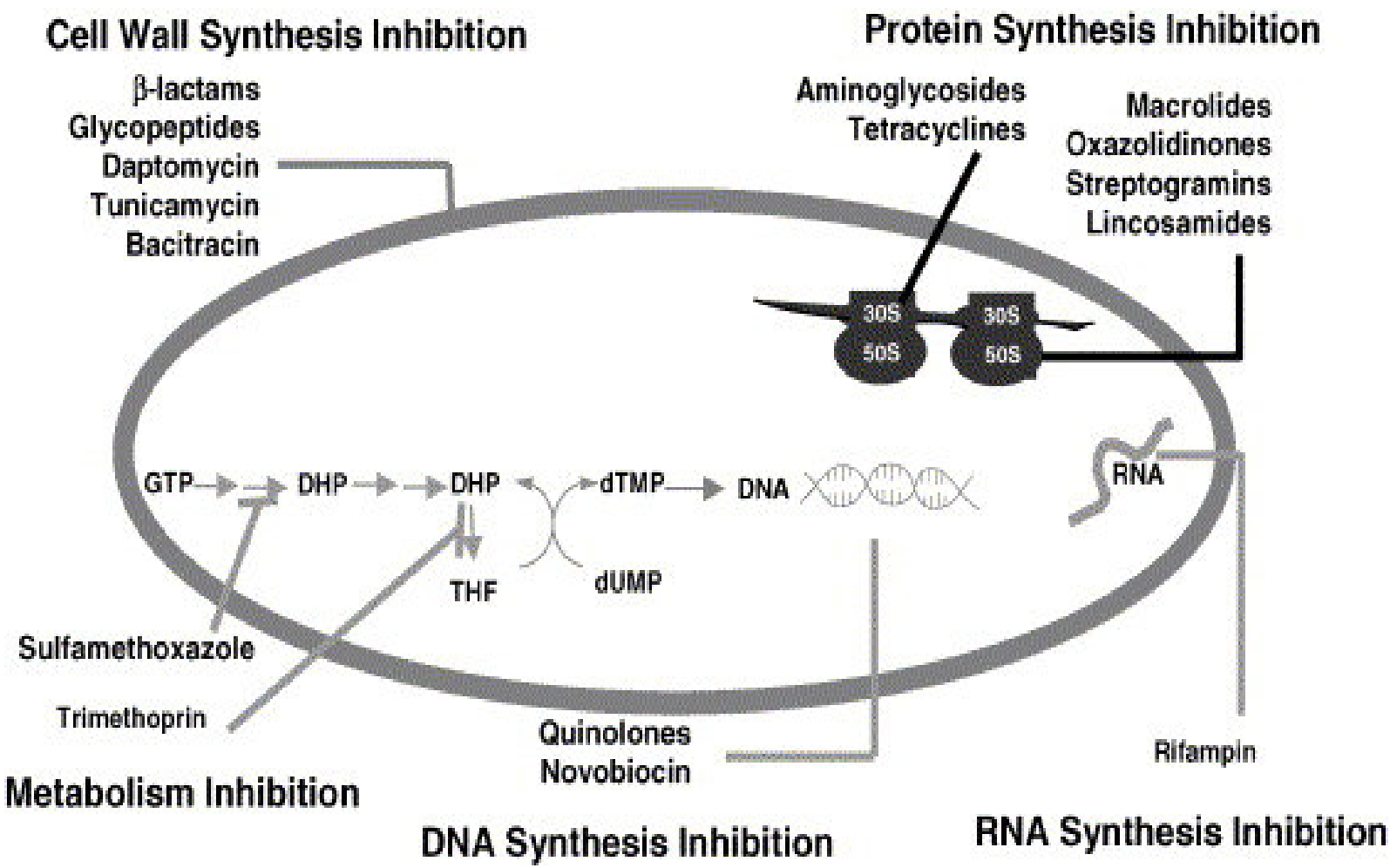
  Cephalosporium acremonium

  Bu mantar kültürünün *Salmonella typhi* ve *Brucella melitensis* gibi bakterilerin inhibisyonuna yol açtığını saptadı

Antibiyotik Keşiflerinin Altın Çağı 1940-1962



	Event	Country
1929	penicillin discovered	England
1932	sulfonamides (Prontosil) discovered	Germany
1939	gramicidin discovered	United States
1942	penicillin introduced	England and United States
1943	streptomycin discovered	United States
1943	bacitracin discovered	United States
1945	cephalosporins discovered	Italy
1947	chloramphenicol discovered	United States
1947	chlortetracycline discovered	United States
1949	neomycin discovered	United States
1950	oxytetracycline discovered	United States
1952	erythromycin discovered	United States
1956	vancomycin discovered	United States
1957	kanamycin discovered	Japan
1960	methicillin introduced	England and United States
1961	ampicillin introduced	England
1961	spectinomycin reported	United States
1963	gentamicin discovered	United States
1964	cephalosporins introduced	England
1966	doxycycline introduced	United States
1967	clindamycin reported	United States
1971	tobramycin discovered	United States
1972	cephamycins (cefoxitin) discovered	United States
1972	minocycline introduced	United States


Cell Wall Synthesis Inhibition
β-lactams
Glycopeptides
Daptomycin
Tunicamycin
Bacitracin
Protein Synthesis Inhibition
Aminoglycosides
Tetracyclines
Macrolides
Oxazolidinones
Streptogramins
Lincosamides
30S
50S
30S
50S
GTP
DHP
DHP
dTMP
DNA
RNA
THF
dUMP
Sulfamethoxazole
Trimethoprin
Quinolones
Novobiocin
Rifampin
Metabolism Inhibition
DNA Synthesis Inhibition
RNA Synthesis Inhibition

Antibakteriyel Tedavi

- Antibakteriyel tedavi döneminin başlaması ile bakteriyel enfeksiyonların mortalitesi dramatik olarak azaldı

- **“Enfeksiyon hastalıklarını mağlup ettik ve enfeksiyon hastalıkları kitabını kapatabiliriz”**

William H. Stewart
ABD Kongresi 1969

Singh SB. Biochemical Pharmacol 2006

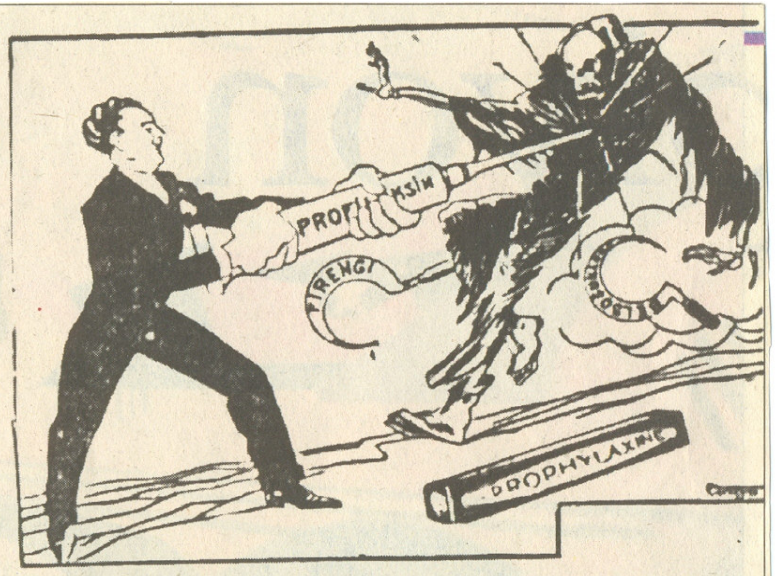
Overbye KM. DDT 2005

EY GENC!

ağlığını. aileni. vatanını

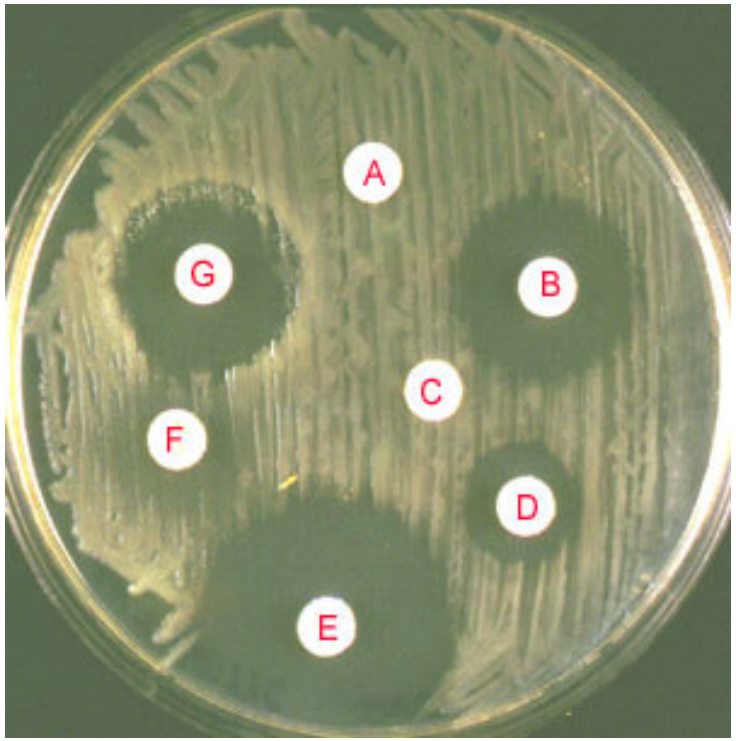
FRENGİ ve BELSOGUKLUGU

âfetinden koru.



KORLER, SAKATLAR, HAPISHANELERİ DOL-
DURAN KATILLER, TIMARHANELERDE İNLİ-
YEN DELILER, MEZARLARA gün görmeden gömü-
en masumlar bütün dejenere İNSANLAR ekseri-
yetle ya kendileri tarafından kazanılan veya ana ba-
balarından miras kalan bu mel'un hastalıkların kur-
banlarıdır. GAYRIMEŞRU MUNASEBETLERDEN
çekin. Her gördüğünü temiz sanma v e hayatını kaput dediğimiz prezerva tiflere teslim etme. Nefsine hâkim
olmazsan PROFİLAKSİN kullan. P ROFİLAKSİN bütün mutemeddin m emleketlerde gençliği yüzde yüz bu
[illegible] hajzdir. Tarzı istimali

ANTİMİKROBİKLERE DİRENÇ GELİŞMESİ

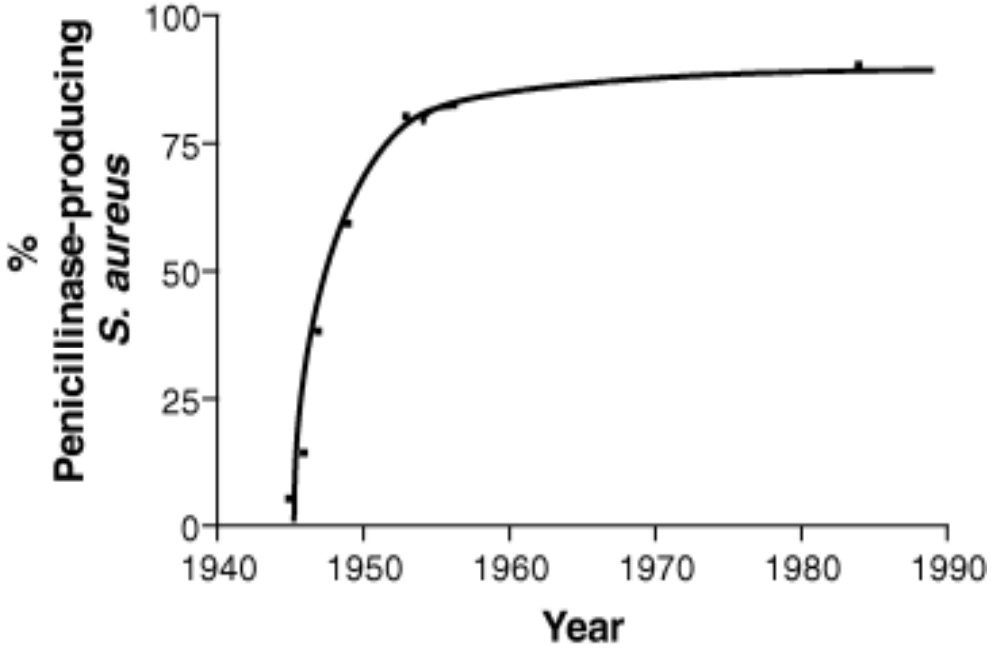


Antimikrobiklere Direnç

- Abraham ve Chain tarafından *Bacterium coli*'den penisilini hidrolize eden enzimin izolasyonu(1940)
- Kirby, *Staphylococcus aureus*'ta benzer bir enzimin olduğunu bildirdi(1944)

Tenover FC. JAMA 1996

Antimikrobiklere Direnç

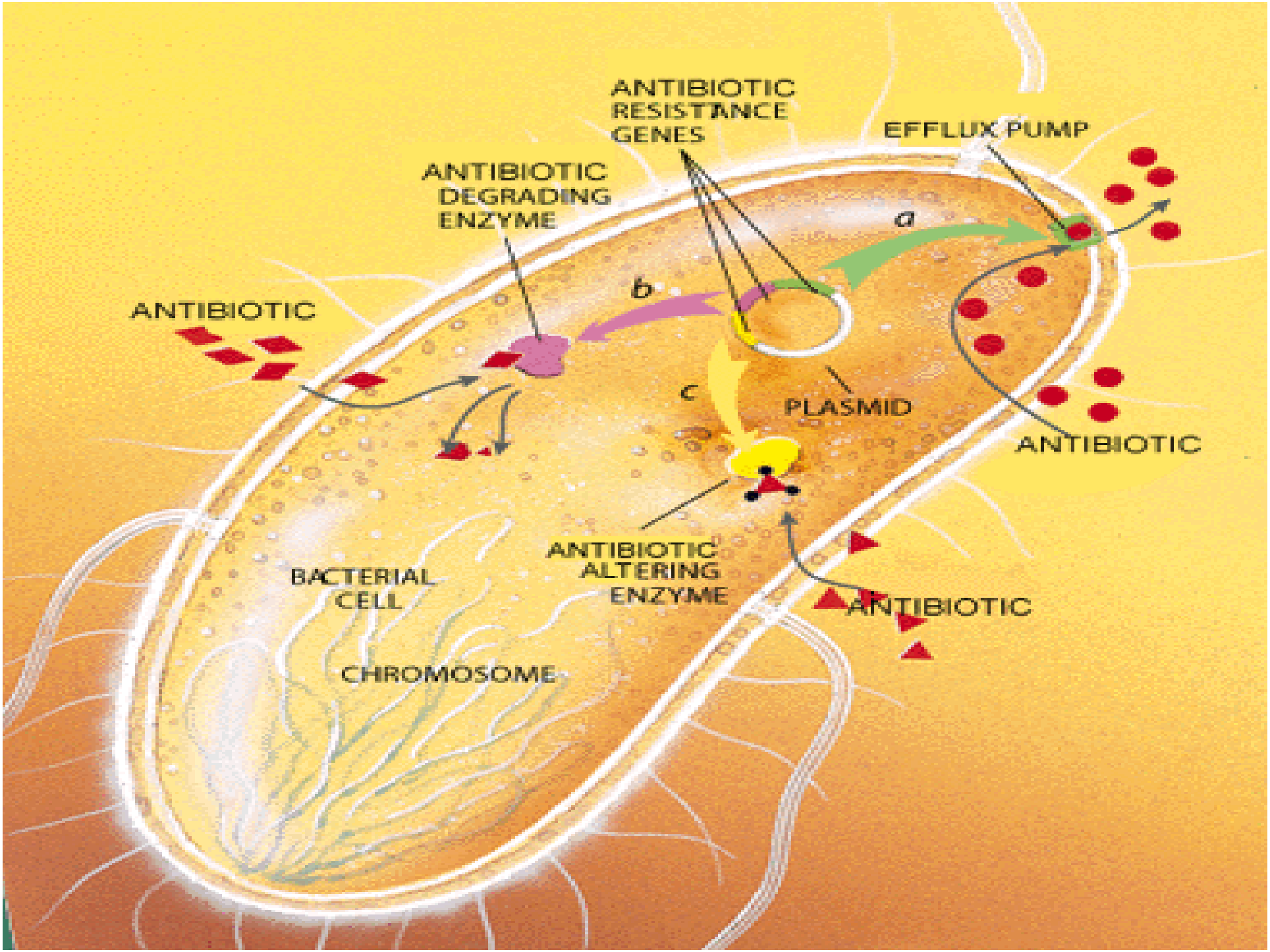


Bush K. Clin Microbiol Infect 2004

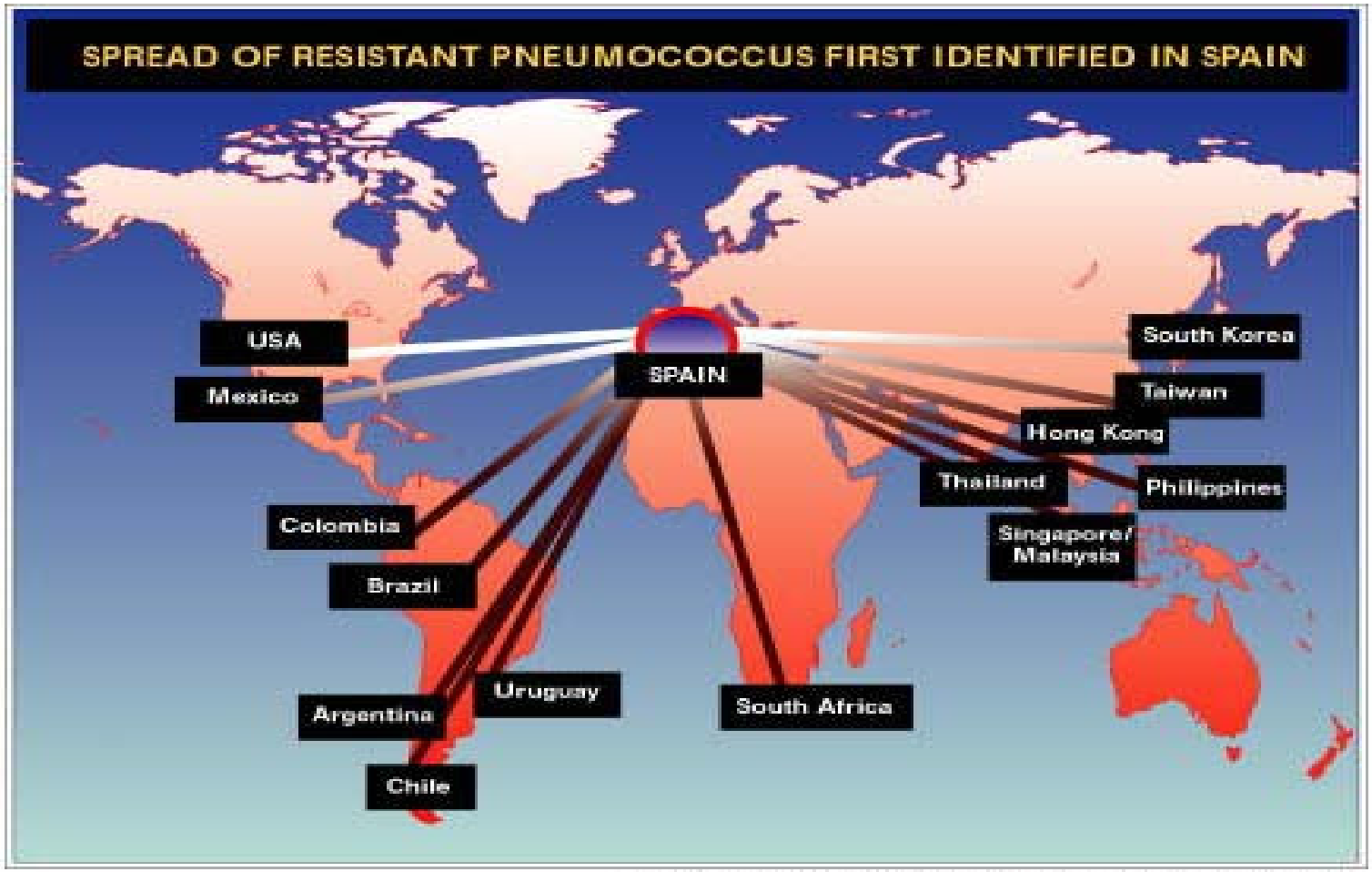
Antimikrobik Direnci: Kilometre Taşları

- 1940-1944 *S.aureus*
- 1961 MRSA
- 1965 *S.pneumoniae*-penisilin
- 1965 *E.coli*-TEM
- 1970 *N.gonorrhoeae*, *H.influenzae*
- 1980 MDR-*M.tuberculosis*
- 1983 *K.pneumoniae*-SHV-2
- 1984 ESBL

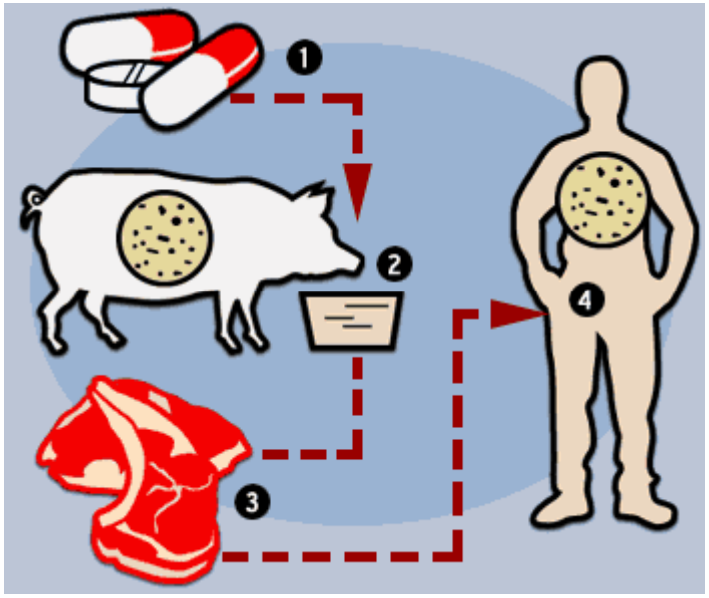
Felmingham D. Chest 1995
Dancer SJ. JAC 2001
Shah AA. Research in Microbiology 2004
Alanis AJ. Arch Med Res 2005

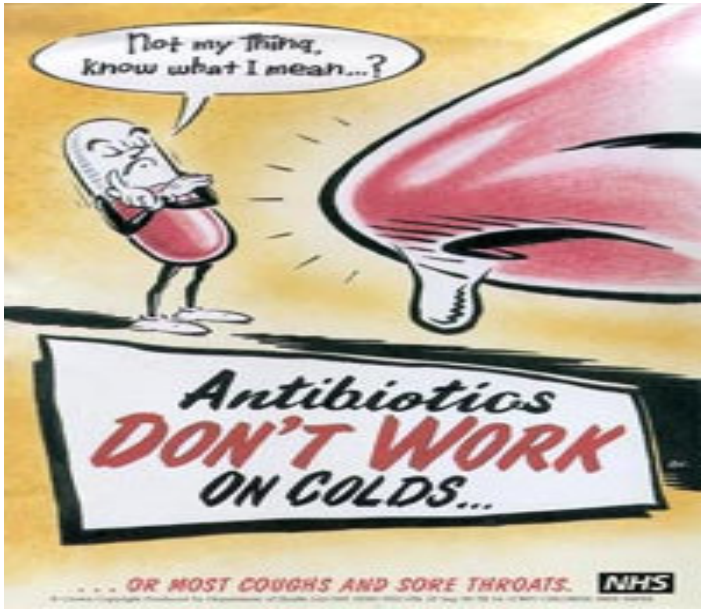

ANTIBIOTIC RESISTANCE GENES
EFFLUX PUMP
ANTIBIOTIC DEGRADING ENZYME
a
b
ANTIBIOTIC
c
PLASMID
ANTIBIOTIC
ANTIBIOTIC ALTERING ENZYME
BACTERIAL CELL
ANTIBIOTIC
CHROMOSOME

Direnç: Dünya Sorunu



Source: K.Klugmann, South African Institute of Medical Research


1
2
3
4


Not my thing, know what I mean...?
Antibiotics
DON'T WORK
ON COLDS...
. . . OR MOST COUGHS AND SORE THROATS.
NHS

Antibiyotik Kullanımı-Direnç İlişkisi

- Hastanede direnç oranı daha yüksek
- Antibiyotik kullanımında değişim-direnç prevalansında değişim
- Önceden antibiyotik alımı-dirençli kökenlerle enfeksiyon riski artışı
- Yüksek direnç oranına sahip klinikler-yüksek antibiyotik kullanım oranları
- Antibiyotik kullanım süresi artışı-dirençli kökenlerle kolonizasyon ve enfeksiyon riski

Schlaes DM et al. Clin Infect Dis 1997

Önceden Antibiyotik Alımı Dirençli Kökenlerle Enfeksiyon Riski

Prospektif, tek merkez, 135 VİP

Dirençli bakterilerle karşılaşma riski

Sonuç

-MV süresi 7 gün ve daha fazla

-15 gün içinde antibiyotik kullanımı

Dirençli bakterilerle karşılaşma riskini anlamlı olarak arttırıyor

Trouillet JL et al. AJRCCM 1998

Avrupa'da Poliklinikte Antibiyotik Kullanımı ve Direnç İlişkisi

- 26 Avrupa Ülkesi
- Antibiyotik Kullanımı DID(DDD/1000 kişi)
- S.pneumoniae, E.coli
- Kullanımdan 1-2 yıl sonrası direnç ilişkisi
- Fransa 32 DID-Hollanda 10 DID
- Kullanım-Direnç anlamlı olarak ilişkili

Goossens H. Lancet 2005

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

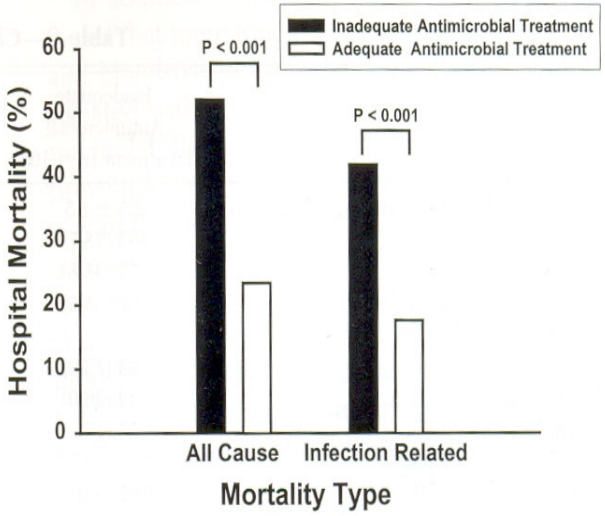
Kollef MH. Chest 1999

- 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

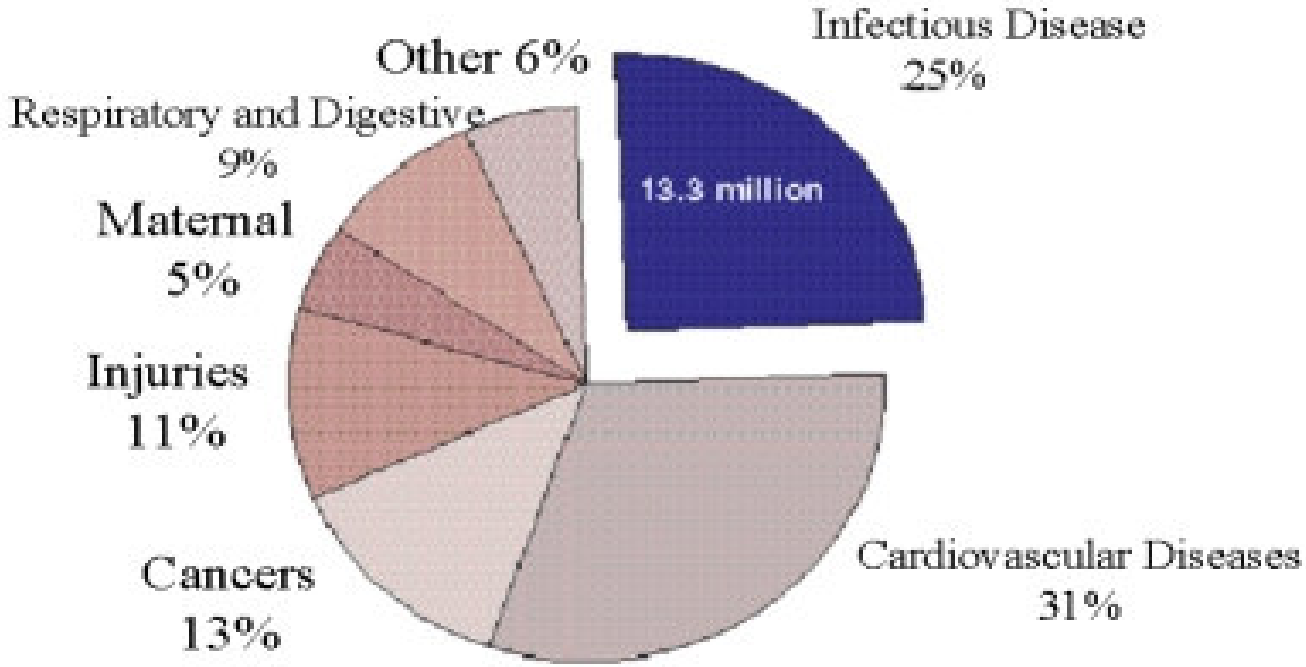
- En sık bakteriler
  - MRSA
  - MDGNB
  - Candida spp.
  - VRE



Kollef MH. Chest 1

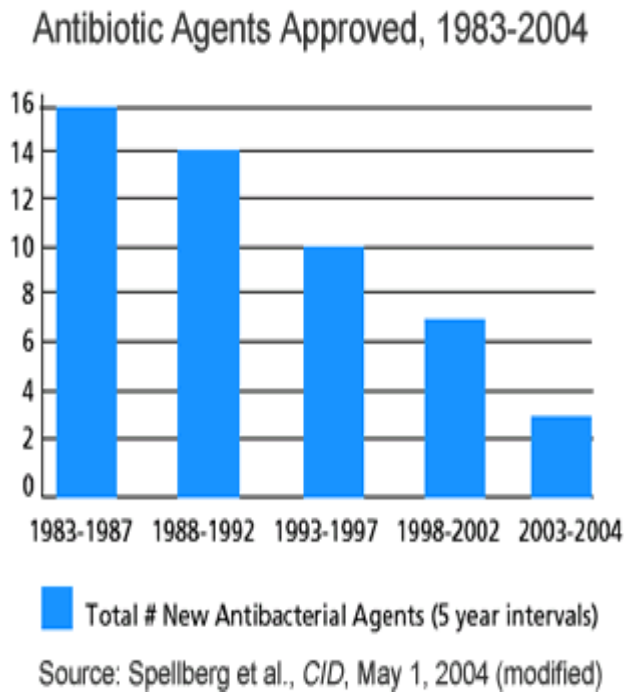
Leading Causes of Death

53.9 million from all causes, worldwide, 1998



Source: World Health Organizat

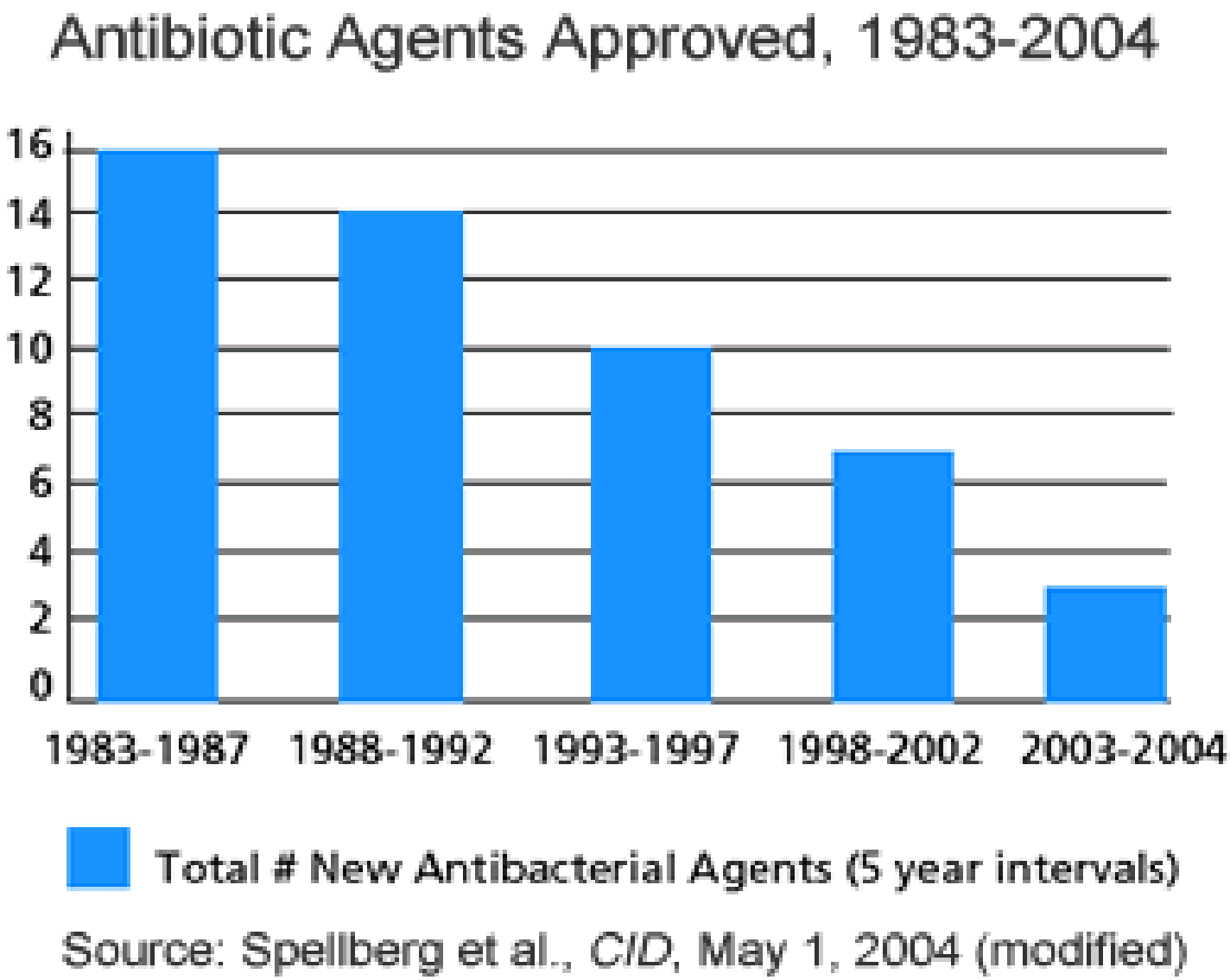
İLAÇ ENDÜSTRİSİ



İlaç Endüstrisi

- 1983-1987 dönemine göre 1998-2002 döneminde FDA tarafından onaylanan yeni antibakteriyel sayısında %56 azalma

Spellberg B. Clin Infect Dis 2004



Source: Spellberg et al., *CID*, May 1, 2004 (modified)

1998-2004 FDA Onayı

Antibakteriyel	Onay Yılı	Yeni Mekanizma
Rifapentine	1998	Hayır
Quinupristin/dalfopristin	1999	Hayır
Moxifloxacin	1999	Hayır
Gatifloxacin	1999	Hayır
Linezolid	2000	Evet
Cefditoren pivoxil	2001	Hayır
Ertapenem	2001	Hayır
Gemifloxacin	2003	Hayır
Daptomycin	2003	Evet
Telithromycin	2004	Hayır

Spellberg B. Clin Infect Dis 2004

1998-2004

- 2 yeni antifungal(caspofungin ve voriconazol)
- 2 yeni antiparaziter(atovaquone/proguanil ve nitazoxanide)
- 9 yeni antiviral(ARV)

Spellberg B. Clin Infect Dis 2004

- 1980-2003 arasında FDA onayı alan 57 yeni antibakteriyel ilacın %93'ünü geliştiren şirketlerin araştırma ve geliştirme programları
- 315 yeni molekülün 31'i(%10) anti-enfektif
- 5'i(%1.6) antibakteriyel

Kanser
67

Ağrı/Enflamasyon
33

Metabolik/Endokrin
34

Pulmoner
32

Anti-enfektif
31

Spellberg B. Clin Infect Dis 2004

Araştırma-Geliştirme

- Araştırma — Yeni Molekül
- Geliştirme — Klinik Öncesi
  Faz I
  Faz II
  Faz III
  Gözden geçirme

<u>Toplam süre 10-12 yıl</u>

Thomson CJ. Curr Opin Microbiol 2004

Neden Yeni Antibiyotikler Azaldı?

- Aynı sınıf içinde birçok seçenek
- Birçok enfeksiyon için alternatif mevcut
- Büyük kazanç beklentisi
- Onay alımının zorluğu
- Tüm enfeksiyonlar için ayrı çalışmalara olan ihtiyaç

Powers JH. Clin Microbiol Infect 2004

AKILCI ANTİBİYOTİK KULLANIMI

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

J Infect Dis. 1988 May;157(5):869-76.Related Articles, Links
Comment in:
J Infect Dis. 1989 Mar;159(3):593-4.

Guidelines for improving the use of antimicrobial agents in hospitals: a statement by the Infectious Diseases Society of America.

Marr JJ, **Moffet HL**, **Kunin CM**.

Department of Medicine, University of Colorado, Denver.

Clin Infect Dis. 1997 Sep;25(3):584-99.Related Articles, Links
Comment in:
Clin Infect Dis. 1998 Jun;26(6):1482-3.

Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals.

Shlaes DM, **Gerding DN**, **John JF Jr**, **Craig WA**, **Bornstein DL**, **Duncan RA**, **Eckman MR**, **Farrer WE**, **Greene WH**, **Lorian V**, **Levy S**, **McGowan JE Jr**, **Paul SM**, **Ruskin J**, **Tenover FC**, **Watanakunakorn C**.

Wyeth-Ayerst Research, Pearl River, New York 10965, USA.

Antimicrobial resistance results in increased morbidity, mortality, and costs of health care. Prevention of the emergence of resistance and the dissemination of resistant microorganisms will reduce these adverse effects and their attendant costs. Appropriate antimicrobial stewardship that includes optimal selection, dose, and duration of treatment, as well as control of antibiotic use, will prevent or slow the emergence of resistance among microorganisms. A comprehensively applied infection control program will interdict the dissemination of resistant strains.

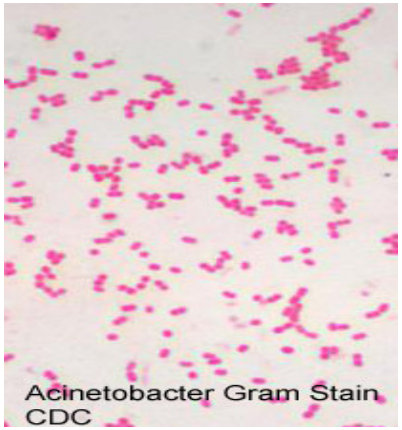
HITIT-II-2007 Duyarlılık

- *Escherichia coli* - ESBL(+)-%42
- *Klebsiella pneumoniae* - ESBL(+)-%41
- *Pseudomonas aeruginosa*
  - -İmipenem %70
  - -Piperasilin/tazobaktam %82
- *Acinetobacter baumannii*
  - -İmipenem %45
  - -CFP/Sulb %48

Gür D et al. J Chemother 2009

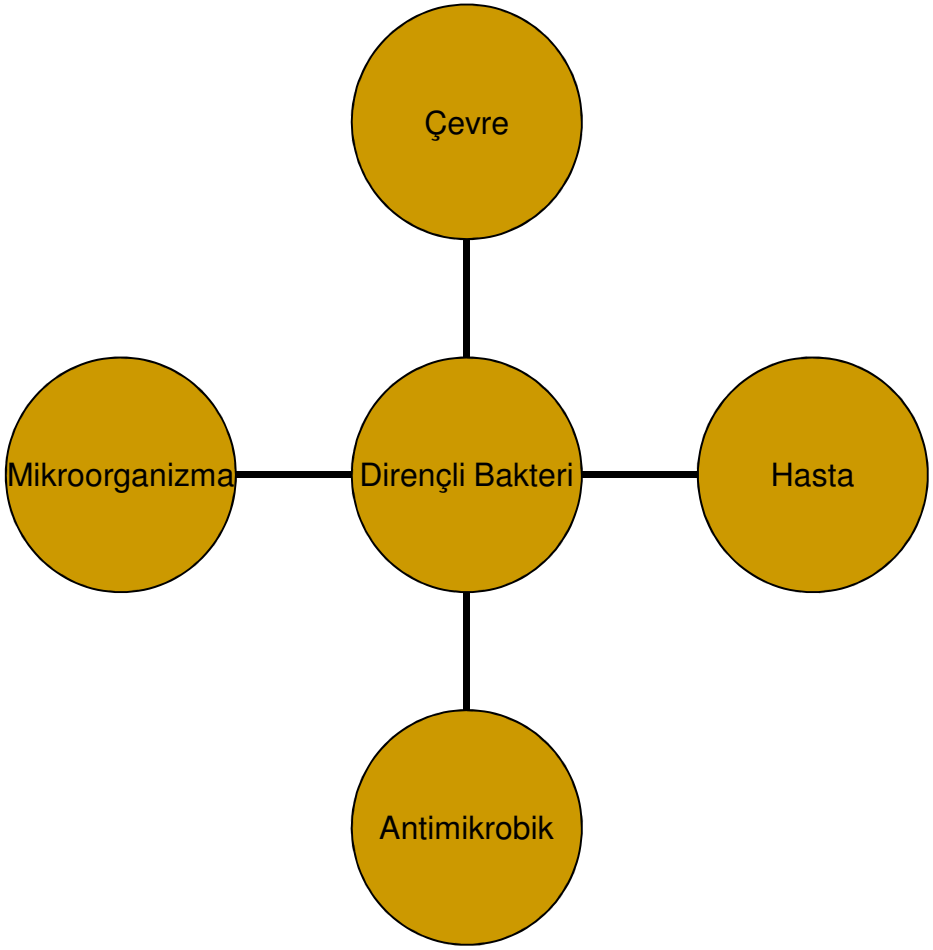
Yeni antibiyotikler ?

Direnç oranları alarm veriyor!



DİRENÇ GELİŞİMİNİ YAVAŞLATABİLİR MİYİZ?

Antibiyotik Direncinin Belirleyicileri



Antibiyotik Direncinin Belirleyicileri

- Çevre
  - -Toplam antimikrobik(eşik değer)
  - -Enfeksiyon kontrolü(çapraz kontaminasyon)
- Mikroorganizma
  - -Direncin bakteriye getirdiği yük(fitness)
  - -Direnç mekanizması
  - -Gen transferinin kolaylığı

Antibiyotik Direncinin Belirleyicileri

- Hasta
  - -Dokudaki bakteri miktarı
  - -Yabancı cisim
  - -İmmün sistem/aşı durumu
  - -Normal flora
- Antimikrobik
  - -Doz
  - -Antimikrobik sayısı
  - -Tedavi süresi
  - -Spektrum
  - -Doku konsantrasyonu

Kollateral Hasar

Antibiyotik tedavisinin ekolojik etkileri

- Antibiyotik tedavisine bağlı olarak dirençli bakterilerin seçilmesi
- *Clostridium difficile* diyaresi

- En sık kollateral hasar
  - -Üçüncü kuşak sefalosporinler
  - -Kinolonlar
  - -Karbapenemler

Kollateral Hasar

- 3.Kuşak Sefalosporinler
  - -VRE
  - -GSBL(+) *Klebsiella* spp.
  - -Beta-laktam dirençli *Acinetobacter* spp.
  - -*Clostridium difficile*
- Kinolonlar
  - -MRSA
  - -Kinolon dirençli GNB
- Karbapenemler
  - -MDR *Pseudomonas* spp. ve *Acinetobacter* spp.
  - -*Clostridium difficile*
  - -KPC

Direncin Ortaya Çıkışını ve Yayılmasını Önleme Stratejileri

- Antibiyotik kullanım stratejileri
- Antibiyotik dışı stratejiler
  - Enfeksiyon kontrolü
  - İnvazif işlemlerde aseptik yöntemler
  - Dezenfeksiyon
  - İzolasyon

Kollef MH. Crit Care Med 2001

Antibiyotik kullanım stratejileri

- Onay alınması
- Formülerde kısıtlama
- Klavuz ve protokoller
- Doğru endikasyon(tanı yöntemleri)
- YBÜ'ne özgül antibiyogramlar
- Uygun ampirik tedavi
- Antibiyotik tedavisinde de-eskalasyon
- Tedavi sürelerinin kısaltılması
- Farmakodinamik parametrelere uyum
- Rotasyon şeklinde kullanım
- Bilgisayar destekli programlar

Kanıta Dayalı Antibiyotik Kullanımı Yönetimi-IDSA Klavuzu

- Klinik olarak optimal sonuç
- En az toksisite
- Dirençli bakteri seçimini azaltmak
- Direncin önlenmesi

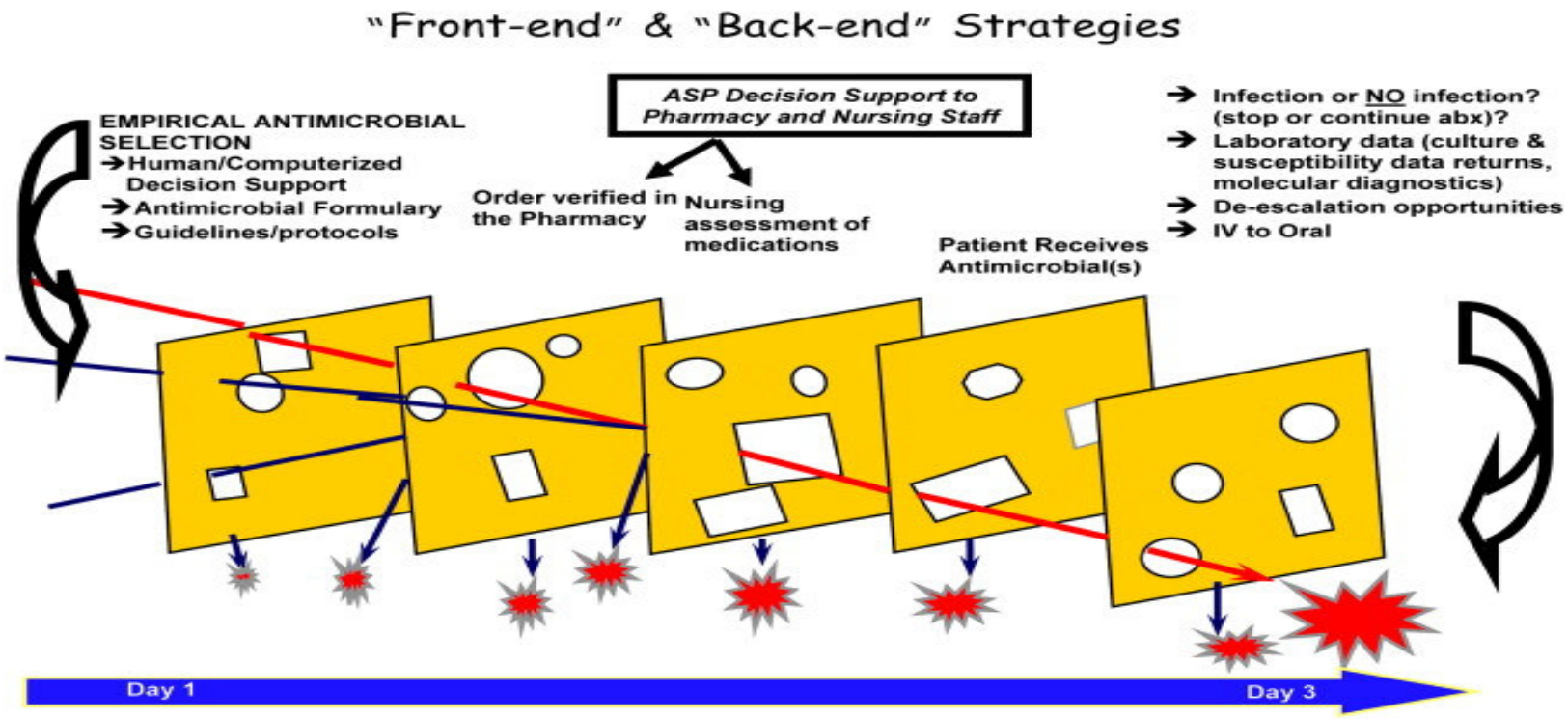
- Bakım kalitesinden ödün vermeden sağlık bakımı harcamalarının azaltılması

Dellit TH et al. Clin Infect Dis 2007

Antibiyotik Kullanımının Yönetimi

- Prospektif denetim ve geri bildirim(back-end)
- Kullanım öncesi onay alınması(front-end)

Owens RC, Diagn Microbiol Infect Dis 2008



Onaylı Antibiyotik Kullanımı

- 575 yataklı bir hastane
- Cerrahi YBÜ'de kontrol edilemeyen İMP-R Acinetobacter spp. epidemisi
- Amikasin, seftazidim, siprofloksasin, ofloksasin, flukonazol ve tikarsilin/klavulanik asit için enfeksiyon hastalıkları onayı)
- Sonuç
  -Antibiyotik kullanımı ve harcamalarda azalma
  -Antibiyotik duyarlılık oranlarında artma

White AC et al. Clin Infect Dis 1997

Ülkemizde Onaylı Kullanım Sonuçları

- Antibiyotik kullanımı azalmış
- Uygun kullanım artmış
- Kısıtlı antibiyotiklerin kullanımında %48 azalma(DDD)
- Kısıtlama olmayan antibiyotiklerde %15.2 artış

Özkurt Z et al. Jpn J Infect Dis 2005

- Antibiyotik duyarlılık oranlarında artış

Arda B et al. Infection 2007

Ülkemizde Onaylı Kullanım Sonuçları

- Kısıtlanan antibiyotiklerde azalma
- Seftriakson kullanımında artış

Çelen MK et al. ANKEM Derg 2006

- Çok merkezli
- Kısıtlama öncesi ve sonrası 3 günlük izlem
- Kısıtlanan antibiyotiklerde ve toplam tüketilen antibiyotik miktarında anlamlı azalma

Hoşoğlu S et al. Eur J Clin Pharmacol 2005

- Kısıtlanmayan antibiyotik kullanımında anlamlı artış

Erbay A et al. Int J Antimicrob Agents 2003

Formülerde Kısıtlama

- Seftazidimin aşırı kullanımı
- Seftazidim dirençli K.pneumoniae epidemisi
- Enfeksiyon kontrolu
- Seftazidim kısıtlaması ve yerine İmipenem
- Epideminin kontrol edilmesi
- İmipenemin aşırı kullanımına bağlı imipenem dirençli Acinetobacter spp.

Meyer KS et al. Ann Intern Med 1993

Formülerde Kısıtlama

- 310 yataklı hastane
- Yoğun enfeksiyon kontrol önlemlerine rağmen VRE kolonizasyonu %50
- Sefotaksim, Vankomisin kısıtlaması
- 6 ay sonra VRE kolonizasyonu %15

Quale J et al. Clin Infect Dis 1996

VRE Salgınlarının Kontrolü

- Formülerde değişiklik
  Tikarsilin/klavulanik asit-Piperasilin/tazobaktam
- FEN'de Seftazidim yerine Piperasilin/tazobaktam
- YBÜ'de Sefalosporin yerine Piperasilin/tazobaktam

Winston LG et al. Am J Infect Control 2004
Bradley SJ et al. J Antimicrob Chemother 1999
May AK et al. Shock 2000

Yazılı Protokol-Rasyonel Kullanım

- 7 yataklı YBÜ
- 1995 öncesi tedavileri konsültan, asistan veya YBÜ uzmanı
- 1995'de
  - -Ampirik tedavi protokolleri
  - -3.-7. ve 10.günlerde gözden geçirme
  - -Florokinolonların oral kullanımı
  - -Aminoglikozidler 5-7 gün

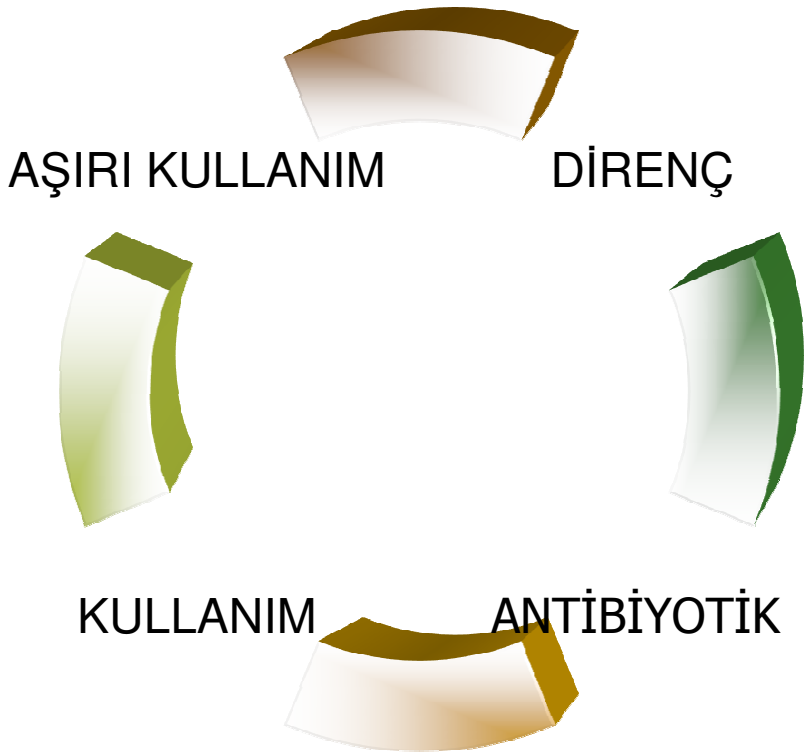
Geissler A et al. Intensive Care Medicine 2003

Yazılı Protokol-Rasyonel Kullanım

- Sonuçlar
  -1994-1998 HE'larında değişiklik yok
  -Bakteri sayı ve dağılımında değişiklik yok
  -Dirençli bakterilerle gelişen enfeksiyonlarda azalma
  -Antibiyotik harcamalarında azalma
  -Antibiyotik kullanılan gün sayısında %37 azalma 3658(1994) → 2311(1998)
  -Seçici baskıda %33 azalma
  940/1000(1994) → 610/1000(1998)
- Dirençli bakterilerde azalma 3 yıl sonra

Antibiyotik Rotasyonu

- Programlı olarak antibiyotiklerin değiştirilmesi , bir antibiyotiğe karşı bakterinin direnç geliştirmesi için seçici baskıyı azaltabilir



Rotasyon Çalışmalarının Sonuçları

- Dirençte azalma
- VİP azalması
- Ampirik tedavinin uygunluk oranlarında artma

Homojen ve Heterojen Antibiyotik Kullanımı

- 14 yataklı YBÜ, Mart 2000-Ekim 2003, 44 ay
- VİP tedavisi
- 4 dönem

  -Dönem 1(10 ay): Hastaya özgü ampirik antibiyotik seçimi

  -Dönem 2(24 ay):

  -A:Öncelikli dönem

  -4 ay AP-Karbapenem

  -4 ay AP-Sefalosporin

  -4 ay Piperasilin/tazobaktam

Sandiumenge A et al. J Antimicrob Chemother 2006

Homojen ve Heterojen Antibiyotik Kullanımı

-B:Kısıtlama dönemi

-4 ay Piperasilin/tazobaktam

-4 ay AP-Sefalosporin

-4 ay AP-Karbapenem

-Dönem 3(10 ay): Karışık kullanım

-AP-Karbapenem

-Siprofloksasin

-Klindamisin + AP-Sefalosporinler

-Piperasilin/tazobaktam

Homojen ve Heterojen Antibiyotik Kullanımı

- Toplam 2677 hasta
- Peterson homojenite indeksi(AHI)
- Toplam antibiyotik kullanımı
  - -Dönem 1 ve Dönem 2B benzer
  - -Dönem 2A'da %61 artış($p<0.05$)
  - -Dönem 3'de %18 artış($p<0.05$)

- AHI

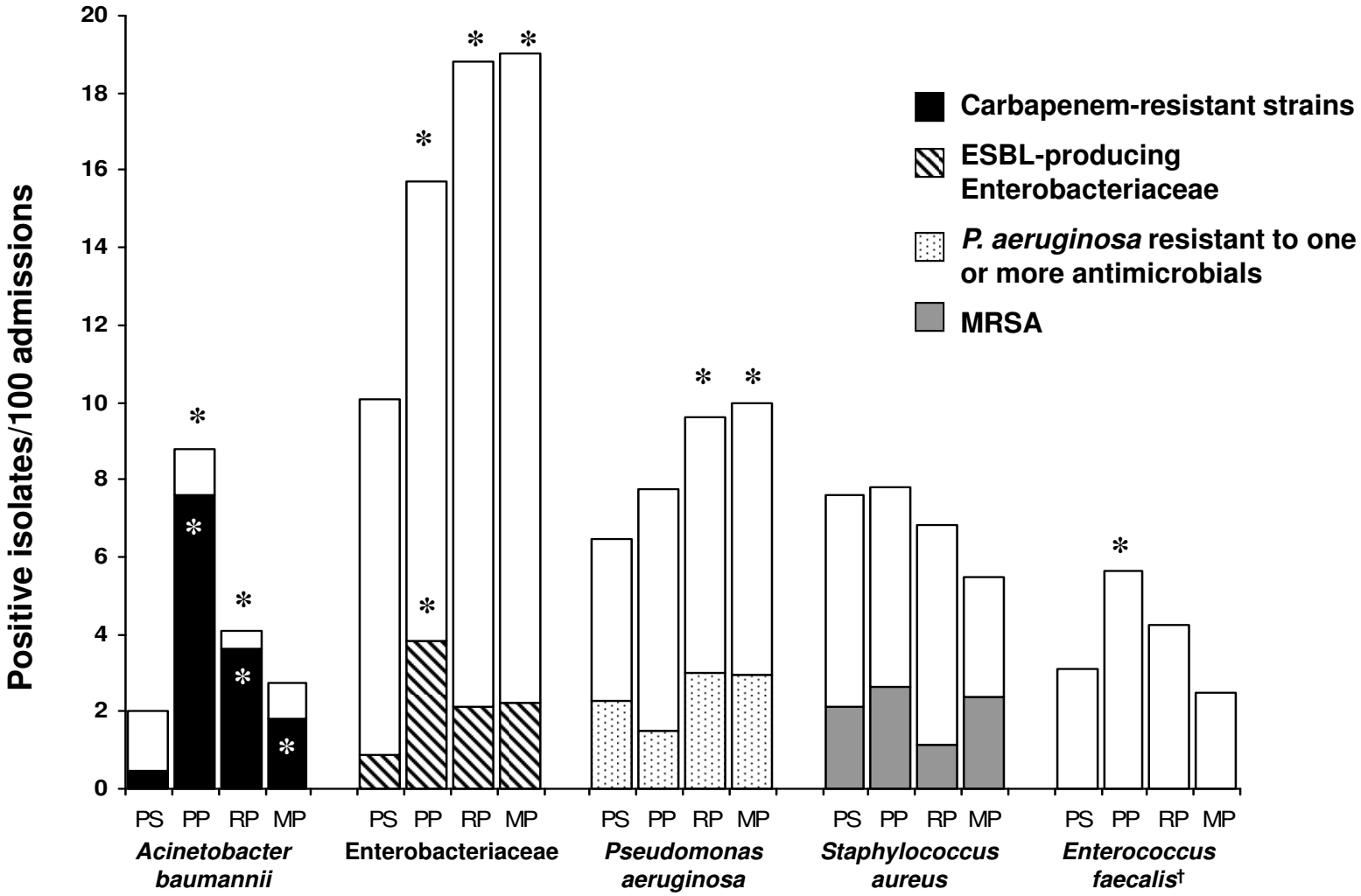
	Dönem 1	2A	2B	3
	0.93	0.69	0.68	0.95

- *A. baumannii* dönem 2A'da artmış ve 3'de azalmış

Homojen ve Heterojen Antibiyotik Kullanımı

- *A. baumannii* - Karbapenem duyarlılığı
  Dönem 2A ve 2B'de düşük($p<0.016$)

- Enterik bakterilerdeki seftazidim duyarlılığı dönem 2A'da daha düşük($p<0.016$)


Positive isolates/100 admissions
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
Carbapenem-resistant strains
ESBL-producing Enterobacteriaceae
P. aeruginosa resistant to one or more antimicrobials
MRSA
PS PP RP MP
Acinetobacter baumannii
Enterobacteriaceae
Pseudomonas aeruginosa
Staphylococcus aureus
Enterococcus faecalis†

Heterojen(Karışık) Kullanım

- UÜTF, Reanimasyon Ünitesi
- 1993-1994(1.dönem), 1995-1996(2.dönem)
- 1.Nisan.1994'den itibaren ortak vizit
- Kinolonlar ampirik tedaviden çıkarıldı
- Ampirik tedavide CFP/Sulb-İmipenem dönüşümlü
- Enfeksiyon kontrolu-Sürveyans

Akalın H et al. Intensive Care Med 1999

Antibiyotik Duyarlılıkları(%)

	IMP	CIP	AN	CFP/SUL	CAZ
A.baumannii					
1993	62	16	1	75	4
1995	81	32	29	67	7
P.aeruginosa					
1993	46	37	40	50	35
1995	74	76	69	75	62

Akalın H et al. Intensive Care Med 1999

Gereksiz Kullanımdan Kaçınmak

- CPIS(ateş,lökosit sayısı,trakeal sekresyon, oksijenasyon, grafi, grafide progresyon, ETA kültürü)
- ≤6:Pnömoni olasılığı düşük, >6:Pnömoniyi destekler
- 6 veya daha küçük olan hastalar
- Standart AB(grup I) veya Siprofloksasin(grup II)
- 3.günde skor 6 ve altında ise,
- Siprofloksasin grubunda AB kesilmiş(0/25)
- Standart tedavi grubunda %96 devam(24/25)
- Mortalitede ve yatış süresinde fark yok
- Antibiyotik süresi ve maliyeti grup II'de daha az
- Grup I'de süperenfeksiyon ve direnç daha fazla(p=0.017)

Singh N et al. AJRCCM 2000

Dar Spektrumlu Ampirik Tedavi

<u>Yenidoğan sepsisi</u>

YBÜ-1

Erken sepsis:Pen G+Tobramisin

Geç Sepsis:Flukloksasilin+Tobramisin

YBÜ-2

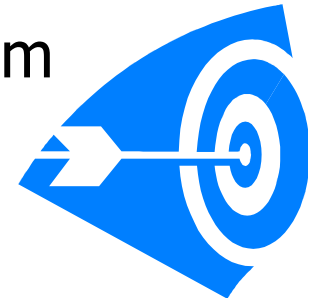
Sefotaksim+Ampisilin

Sonuç:Dirençli gram negatif çomak kolonizasyonunda anlamlı artış

Man P et al. Lancet 2000

De-eskalasyon Tedavi Yöntemi

- En uygun geniş spektrum ile hemen başla
- Daha sonra kültür ve duyarlılığa göre spektrumu 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

Tedavi Süreleri

- Kanıta dayalı bilgi eksikliği
- Merkezler arasında farklılıklar
- Daha uzun süre tedavi

  -Dokümante edilmiş enfeksiyonlar
  -Dirençli bakteriler
  -Klinik tablo ağırlığı

- Kısa süreli tedavi: Başarısızlık ve nükslere neden olur hipotezi
- Uzun süreli tedavi: Direnç, yan etkiler, maliyet
- >10 gün=uzun süreli tedavi

Ventilatörle İlişkili Pnömoni Tedavisinde 8 ile 15 Günlük Sürelerin Karşılaştırılması

- Prospektif, randomize, çift-kör
- 51 YBÜ, 1999-2002
- 401 VİP(BAL ile tanı almış)
- 197 hasta 8 gün, 204 hasta 15 gün
- Primer değerlendirme hedefleri :28 gün izlem
  - -Ölüm
  - -Rekürrens
  - -Antibiyotiksiz gün
- Sekonder değerlendirme hedefleri
  - -MV(-) gün, YBÜ'de kalış vd.

Chastre J et al. JAMA 2003

Ventilatörle İlişkili Pnömoni Tedavisinde 8 ile 15 Günlük Sürelerin Karşılaştırılması

- Sonuçlar

Mortalite(28.gün)

8 günlük tedavi:	**%18.8**
15 günlük tedavi:	**%17.2**

Rekürrens		Nüks	Süper enf
8 günlük tedavi:	%28.9	%16.8	%19.8
15 günlük tedavi:	%26	%11.3	%18.6

NFGNB-Rekürrens		Nüks	Süper enf
8 günlük tedavi:	**%40.6**	%32.8	%20.3
15 günlük tedavi:	**%25.4**	%19	%12.8

Kateterle İlişkili Üriner Sistem Enfeksiyonları

- Semptomları çabuk iyileşen hastalarda 7 gün (A-III)
- Yavaş iyileşen, geç yanıt alınanlarda 10-14 gün(A-III)

- 65 yaş ve daha küçüklerde, üst üriner sistem enfeksiyonu yoksa, kateter çıkarıldıktan sonra 3 gün(B-II)

Hooton T et al. Clin Infect Dis 2010

Kateterle İlişkili Kan Dolaşımı Enfeksiyonları

- *S.aureus* ≥ 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 ınfect Dis 2010

Klinik Klavuz Kullanımı-Tedavi Süresi

- VİP tedavi klavuzu
- Kılavuz öncesi(52 hasta) ve sonrası(52 hasta) dönem karşılaştırılması
- Uygun ampirik tedavi: %48-%94.2, $p<0.001$
- Antibiyotik süresi: 14.8±8.1 gün-8.6±5.1 gün, $p<0.001$
- İkinci VİP atağı: %24-%7.7, $p=0.03$
- Mortalite ve yatış sürelerinde fark yok

Ibrahim EH et al. Crit Care Med 2001

VİP-Antibiyotik Kesilme Politikası

- Klinik tanıya dayalı VİP olguları
- Randomize, iki grup mevcut
- Araştırıcı antibiyotik kesilme politikasına göre antibiyotik kesilmesini öneriyor

  -Enfeksiyon dışı tablolar(atelektazi, akciğer ödemi gibi)
  -Belirti ve bulguların rezolüsyonu veya tepe değerinin %25'inden fazlası oranında azalması
  -Radyolojik olarak iyileşme veya progresyon olmaması
  -Pürülan balgam olmaması
  -PaO2/FiO2>250 olması
- 290 VİP: 154 Antibiyotik kesilme grubu, 148 müdahele edilmeyen grup
- Antibiyotik süreleri: 6±4.9 gün-8±5.6 gün, p=0.001
- Prognoz açısından fark yok

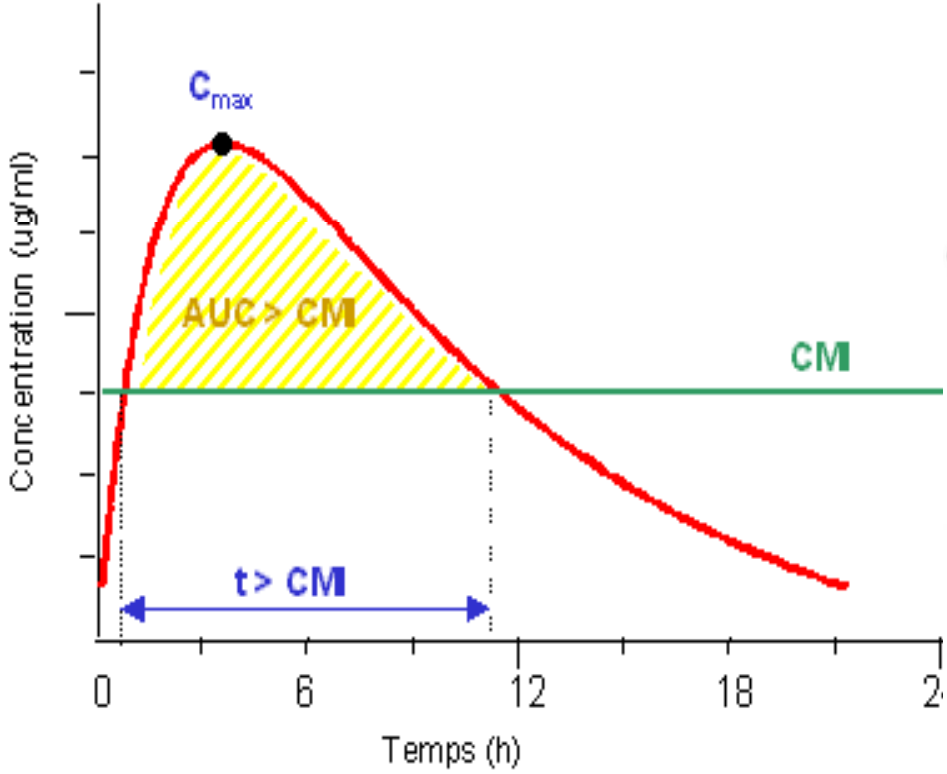
Micek ST et al. Chest 2004

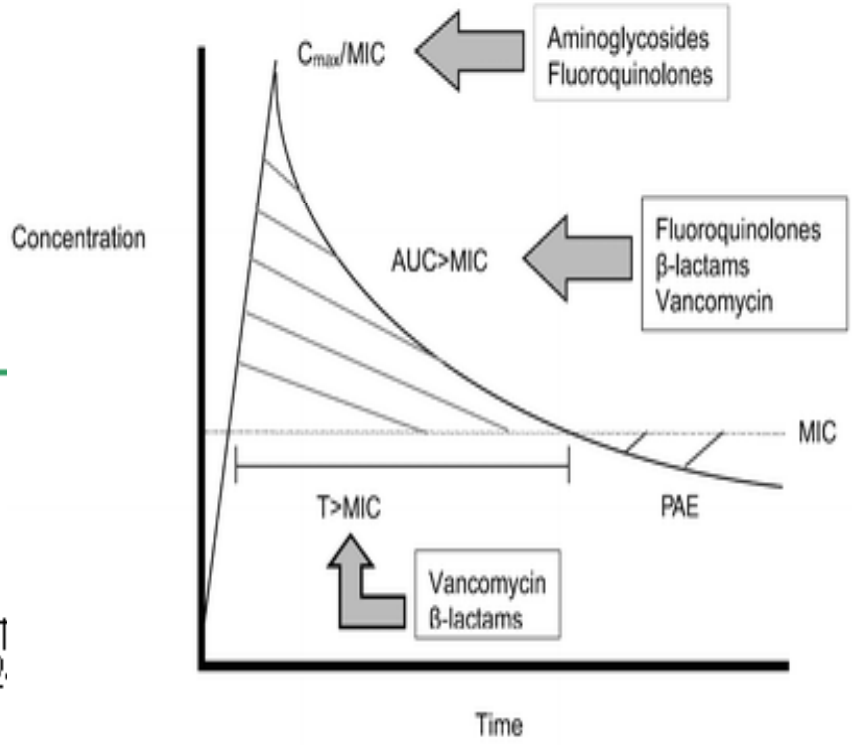
Bakteriler – Antibiyotik Direnci

- Basit direnç :Direnç matematik hesaplarla azaltılabilir
  - -*Mycobacterium tuberculosis*
- Orta düzeyde kompleks direnç
  - -*Staphylococcus aureus*
  - -*Enterococcus* spp.
- Yüksek düzeyde kompleks direnç
  - -*Pseudomonas aeruginosa*
  - -*Acinetobacter baumannii*

Rice LB. Clin Infect Dis 2008

Farmakokinetik/Farmakodinamik





- Konsantrasyona bağlı etki

Aminoglikozidler	Cmax/MIC ≥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

- Cmax/MIC >10
- AUC/MIC >125

  125-250 Bakteriyel eradikasyon 7 gün

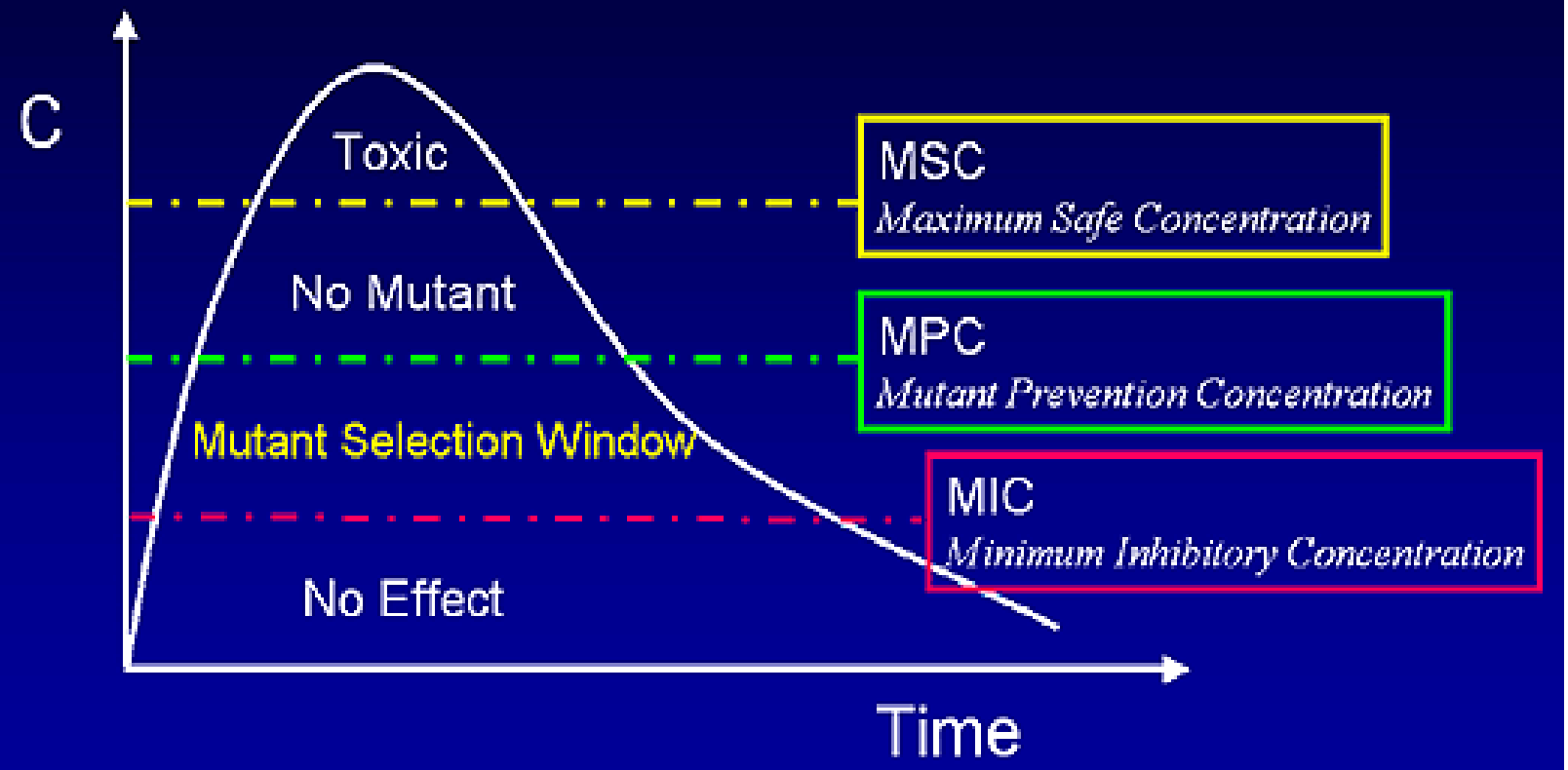
  >250 Bakteriyel eradikasyon 1.9 gün
- *S.pneumoniae* AUC/MIC= 30-40

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

Mutant Selection Window (MSW) and Mutant Prevention Concentration (MPC)



©Y.Tanigawara

Klavuzdaki Öneriler

- **Sürekli denetim ve geri bildirim(A-I)**
- **Kısıtlama ve onay alınması(A-II)**
- **Eğitim(A-III)**
- **Klavuzlar hazırlanması(A-I)**
- Antibiyotik rotasyonu(C-II)
- Antibiyotik order formları(B-II)
- Antibiyotik kombinasyonu(C-II)
- **De-eskalasyon(A-II)**
- **Optimal doz(A-II)**
- **Ardışık tedavi(A-I)**

Dellit TH et al. Clin Infect Dis 2007

Kapsamlı Antibiyotik Yönetim Programı

-Direnç sürveyansı
-Uygun antibiyotik kullanımının sağlanması
-Etkili enfeksiyon kontrolü

Dellit TH et al. Clin Infect Dis 2007

1.Uygun ampirik tedavi

2.Direnç gelişiminin en aza indirilmesi
"Kollateral Hasarın Önlenmesi"

Paterson DL. Clin Infect Dis 2003

Paterson DL. Clin Infect Dis 2004

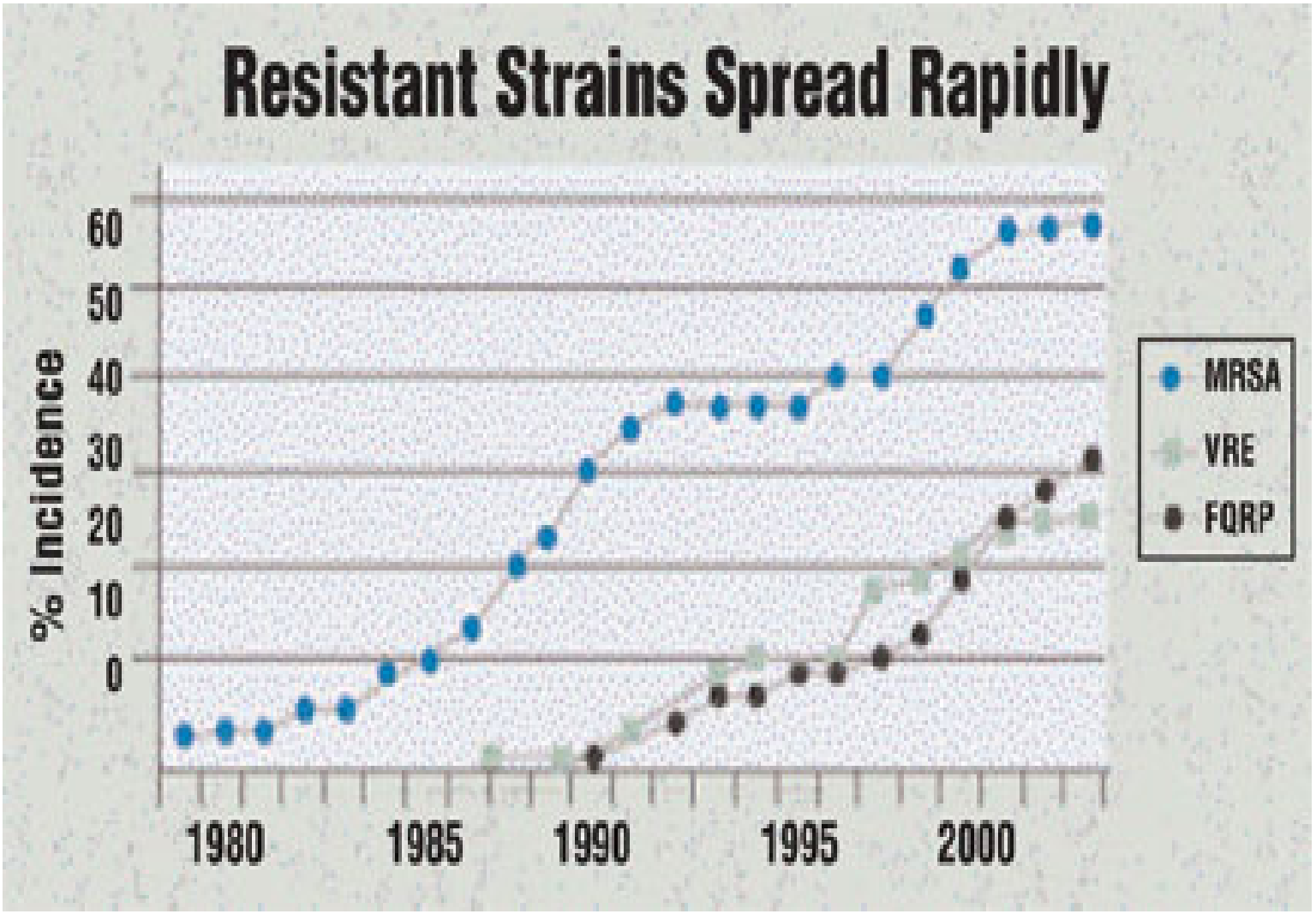
DİRENÇ SORUNU VE YENİ MOLEKÜLLER

A vancomycin-sensitive, methicillin-resistant Staphylococcus

Antimikrobik Direnci: Kilometre Taşları

- 1986 VRE
- 1997 VISA
- 2002 VRSA
- MDR Gram Negatif Basiller
- Toplum Kökenli MRSA

Hayden MK. Clin Infect Dis 2000
Hiramatsu K. JAC 1997
Chang S. N Eng J Med 2003


Resistant Strains Spread Rapidly
% Incidence
60
50
40
30
20
10
0
1980
1985
1990
1995
2000
MRSA
VRE
FQRP

Çok İlaca Dirençli(Çoklu Direnç) GNB

- Genellikle en az 3 antibiyotik grubuna dirençli bakterileri tanımlamaktadır
- P.aeruginosa: Sefalosporinler(sadece seftazidim veya sefepim), aminoglikozidler, florokinolonlar, karbapenemler, piperasilin
- Tüm antibiyotiklere direnç durumu için kolistin direncinin de olması gerekir

Pop-Vicas AE. Clin Infect Dis 2005
Falagas ME. Clin Microbiol Infect 2005

Kolistin(Polimiksin E)

- 2.5-5 mg/kg veya 3x1000000 U, IV, 2-3 dozda (33mg=1000000 U)
- Günlük en yüksek doz 300 mg
- Nefrotoksisite(Genellikle önceden böbrek yetmezliği olanlarda)
- Kreatinin düzeyine göre doz ayarlaması
- 34 gün kullanılan olgu mevcut

Son 10 Yılda Onay Alan Antibiyotikler

Tigecycline
Telithromycin
Daptomycin
Gemifloxacin
Linezolid
Quinupristin/Dalfopristin
Moxifloxacin
Gatifloxacin

Iclaprim (Arpida/Roche)
Faropenem (Replidyne/Suntory)
Tebipenem (Meiji Seika Kaishai/Wyeth)
EP-013420 (Enanta/Shionigi)
PPI-0903M (TAK-599) (Takeda/Peninsula)
MBI 594AN (Migenix)
Doripenem(J&J/Pennisula Pharma/Shionogi)
RWJ-333441 (Essential Therapeutics/J&J)
VRC-4887 (LBM415) (Vicuron/Novartis)
Ramoplanin (Oscient/Vicuron)
Oritavancin (LY333328) (InterMune/Lilly)
Rifalazil (Activbiotics)
BAL-5788 (Ceftobiprole) (J&J/Basilea)
Dalbavancin (Vicuron/Aventis)
TD-6424 (Theravance)
PTK-0796 (Paratek)

- Antibiyotik kullanımının azaltılması ve daha akılcı hale gelmesi sorunu ne kadar çözer?
  - -Yaşlı nüfus
  - -Tıptaki gelişmeler
  - -Globalleşme
- Biyoteknoloji firmaları antimikrobik geliştirmeye ilgili-Gen teknolojisi
- FDA klinik çalışma klavuzları

Livermore DM. Clin Microbiol Infect 2004
Powers JH. Clin Microbiol Infect 2004

BIOCOMPLEXITY
Reductionism
Organ
Cosmos
Organism
Tissue
Atomic
Habitat
Cellular
Planetary
Molecular
Integration
Population
Ecosystem
Community
Source: NSF/S. Rain