



# Antibiyotik Yönetimi Direncin Önlenmesi

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

# Sunum

- Antibiyotik Direnci – Kollateral Hasar
- Antibiyotik Yönetimi
- Klinik Çalışmalar
- Antibiyotik Yönetimi Programı
- Sonuç

**The Antibiotic Crisis**  
**Can We Reverse 65 Years of Failed Stewardship?**  
Brad Spellberg, MD

[Arch Intern Med. 2011 June 27; 171\(12\): 1080–1081.](#)  
Published online 2011 February 28. doi: [10.1001/archinternmed.2011.26](https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.26)

PMCID: PMC3197824  
NIHMSID: NIHMS328916

# 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

# Antibiyotik Direnci

- ❑ Mortalitede artış
- ❑ Hastanede yatış süresinin uzaması
- ❑ Ampirik tedavide yetersizlik

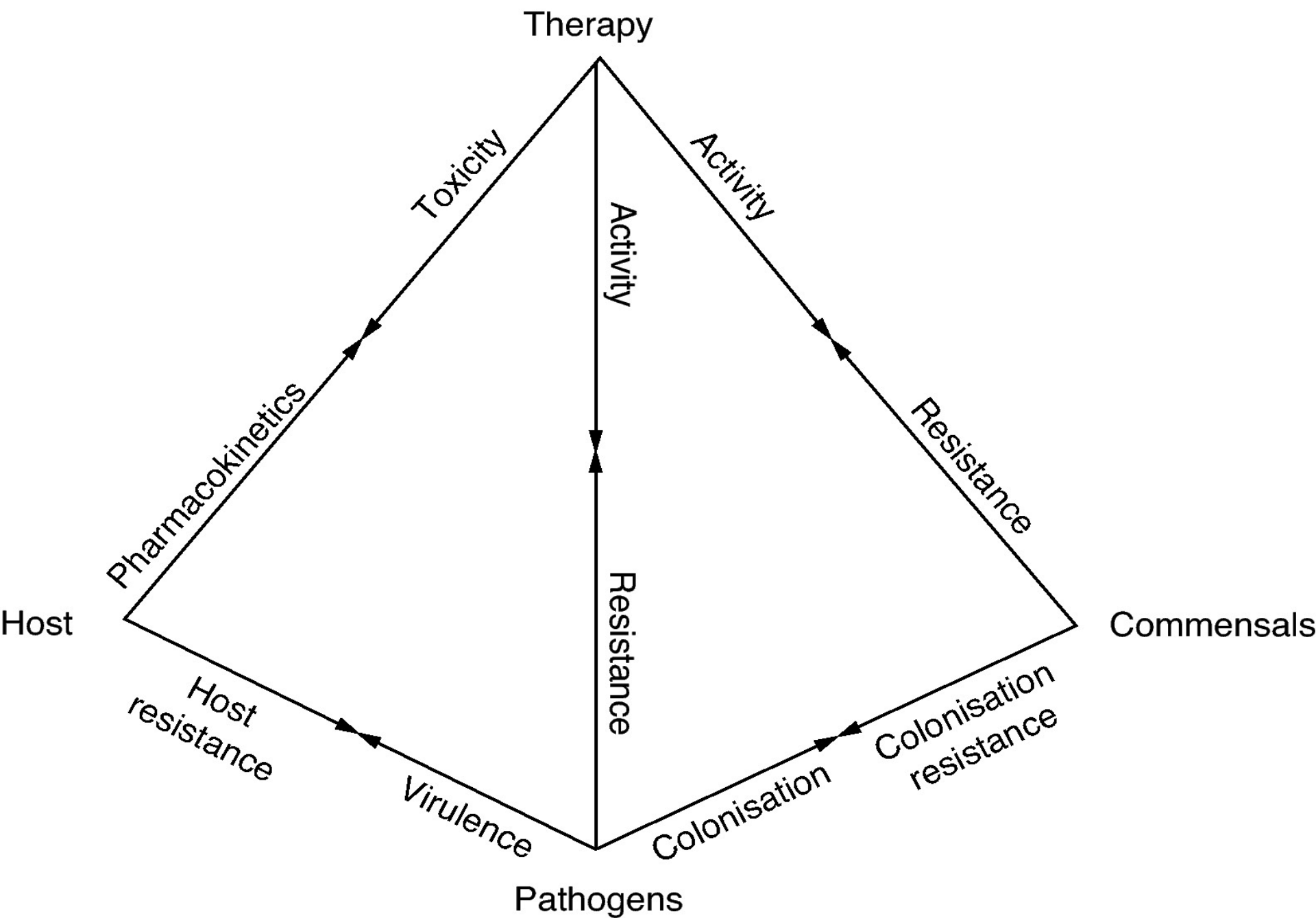
Kollef MH. Clin Infect Dis 2000

# İlaç Endüstrisi

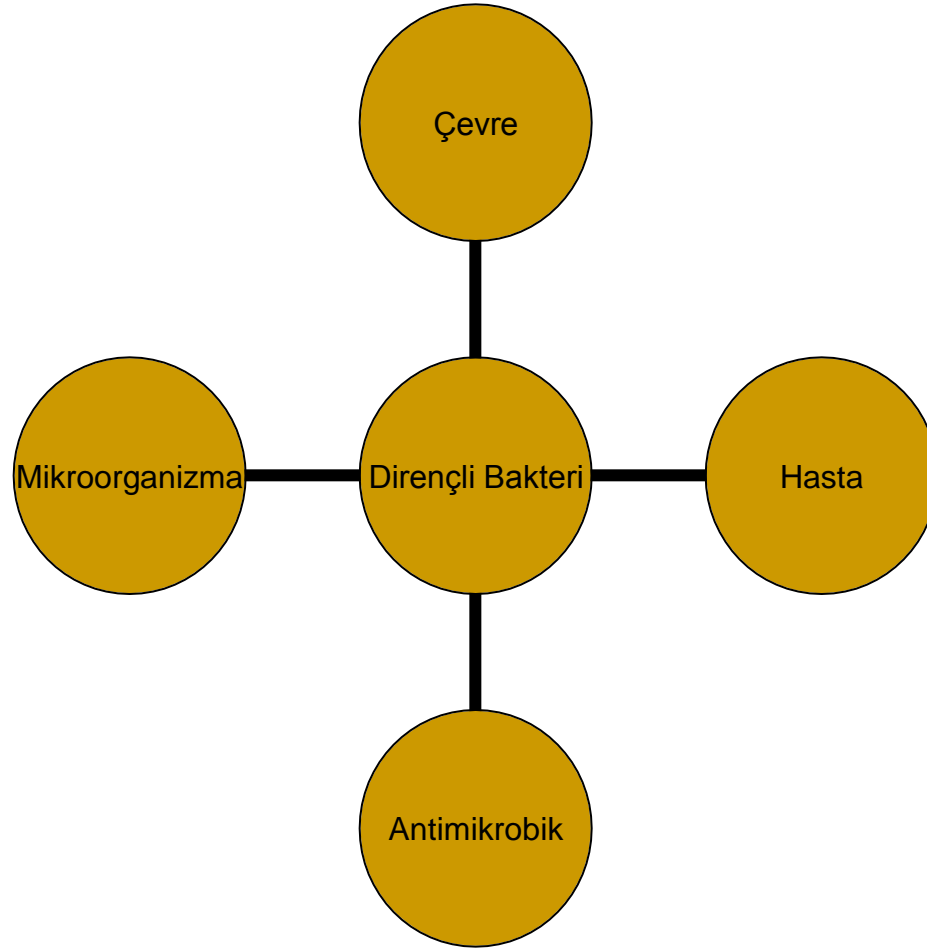
- 1983-1987 dönemine göre 1998-2002 döneminde FDA tarafından onaylanan yeni antibakteriyel sayısında %56 azalma

Spellberg B. Clin Infect Dis 2004

# The pyramid of infectious diseases



# 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

# Antibiyotik Yönetimi

- İlk olarak 1980'li yıllarda Dr. Dale Gerding tarafından ortaya konuldu
- “Optimal seçim, doz ve süre, sonunda en iyi klinik yanıt ve en az direnç”
- “Uygun olmayan veya gereksiz tedaviyi azaltmak, toksisite ve diğer yan etkileri azaltmak, direnci azaltmak”

# Antibiyotik Yönetimi

- Antibiyotik kullanımını izlemek ve yönlendirmek için yapılan program veya seri müdahaleler
- Amaç: Direncin ortaya çıkışının azaltılması ve şu anda kullandığımız veya kullanıma girecek antibiyotiklerin korunması

Pranita DT, Cosgrove SE. Infect Dis Clin N Am 2011

# Antibiyotik Yönetimi Stratejileri

- Eğitim
- Klinik klavuzlar
- Onaylı kullanım
- Reçetenin gözden geçirilmesi
- Bilgisayar destekli program
- Rotasyon(siklik)

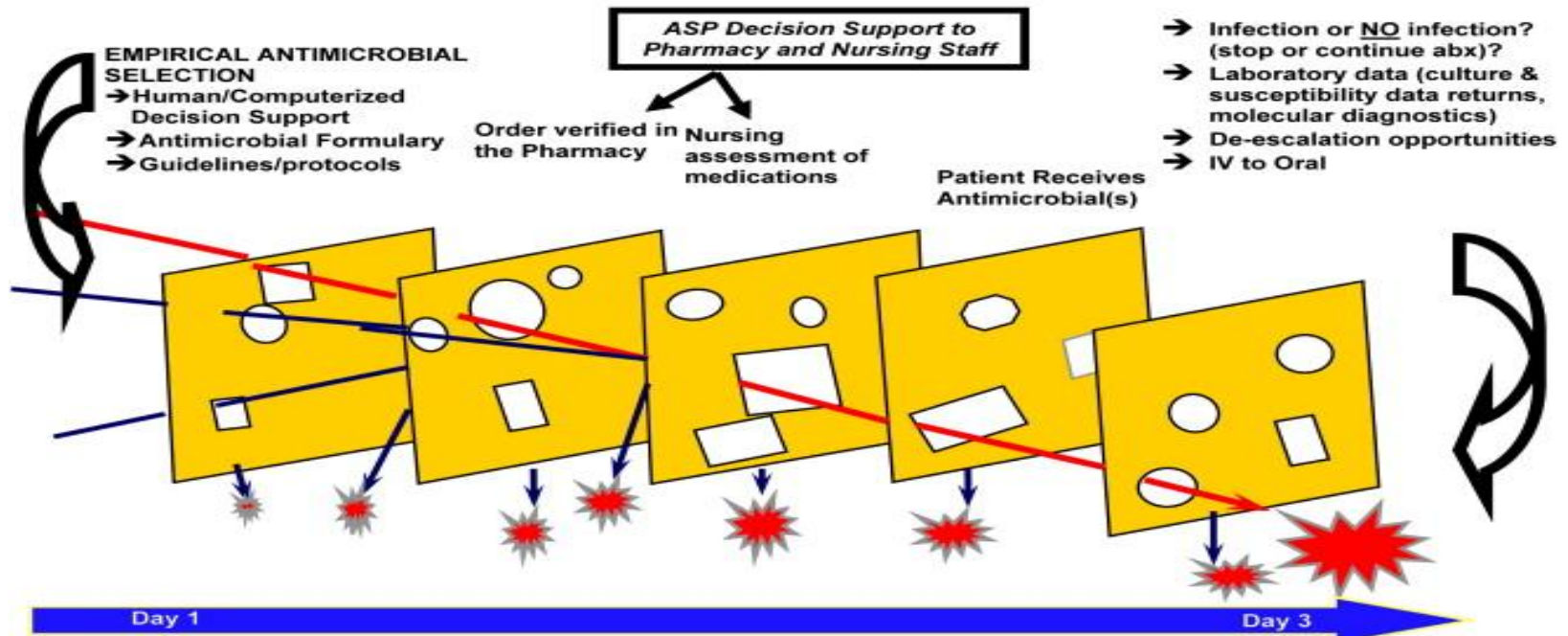
Pranita DT, Cosgrove SE. Infect Dis Clin N Am 2011

# Antibiyotik Yönetimi

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

Owens RC. Diagn Microbiol Infect Dis 2008

## “Front-end” & “Back-end” Strategies





# 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

# 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

# Ülkemizde Onaylı Kullanım Sonuçları

- 2001-2005
- Ankara, 4 üniversite ve 1 eğitim hastanesi
- Kan kültürü sonuçları – direnç izlemi
- Genel direnç oranlarında ve antibiyotik harcamalarında azalma

Altunsoy A ve ark. Int J Medical Sciences 2011

# Formülerde Kısıtlama

- Seftazidimin aşırı kullanımı
- Seftazidim dirençli *K.pneumoniae* epidemisi
- Enfeksiyon kontrolü
- 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

- Formüllerde 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



# Yazılı Protokol-Rasyonel Kullanım

## ■ Sonuçlar

-1994-1998 HE'lerinde 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)

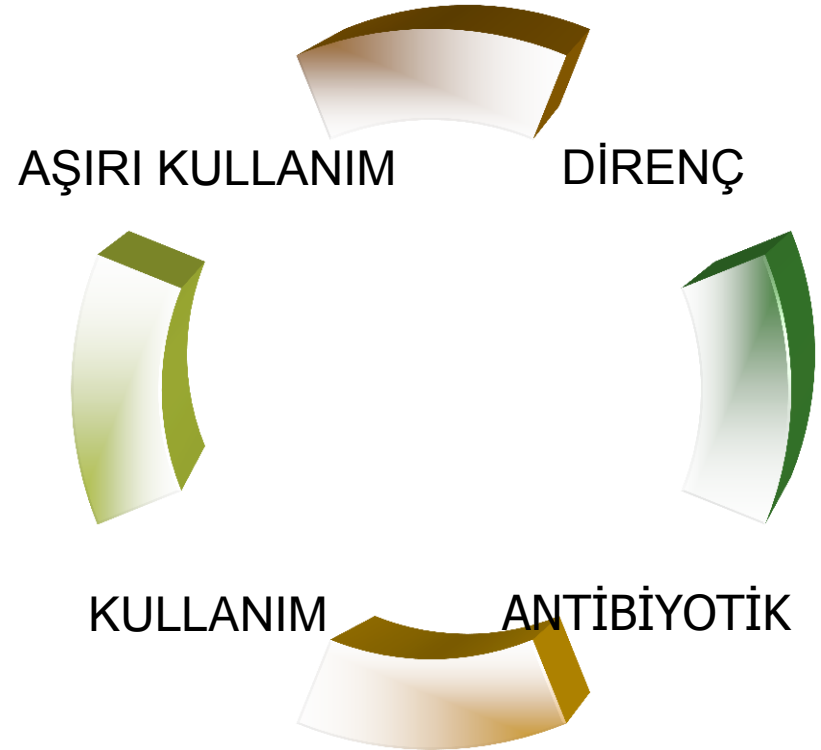
-Seçici baskıda %33 azalma

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
- VIP 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

# 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

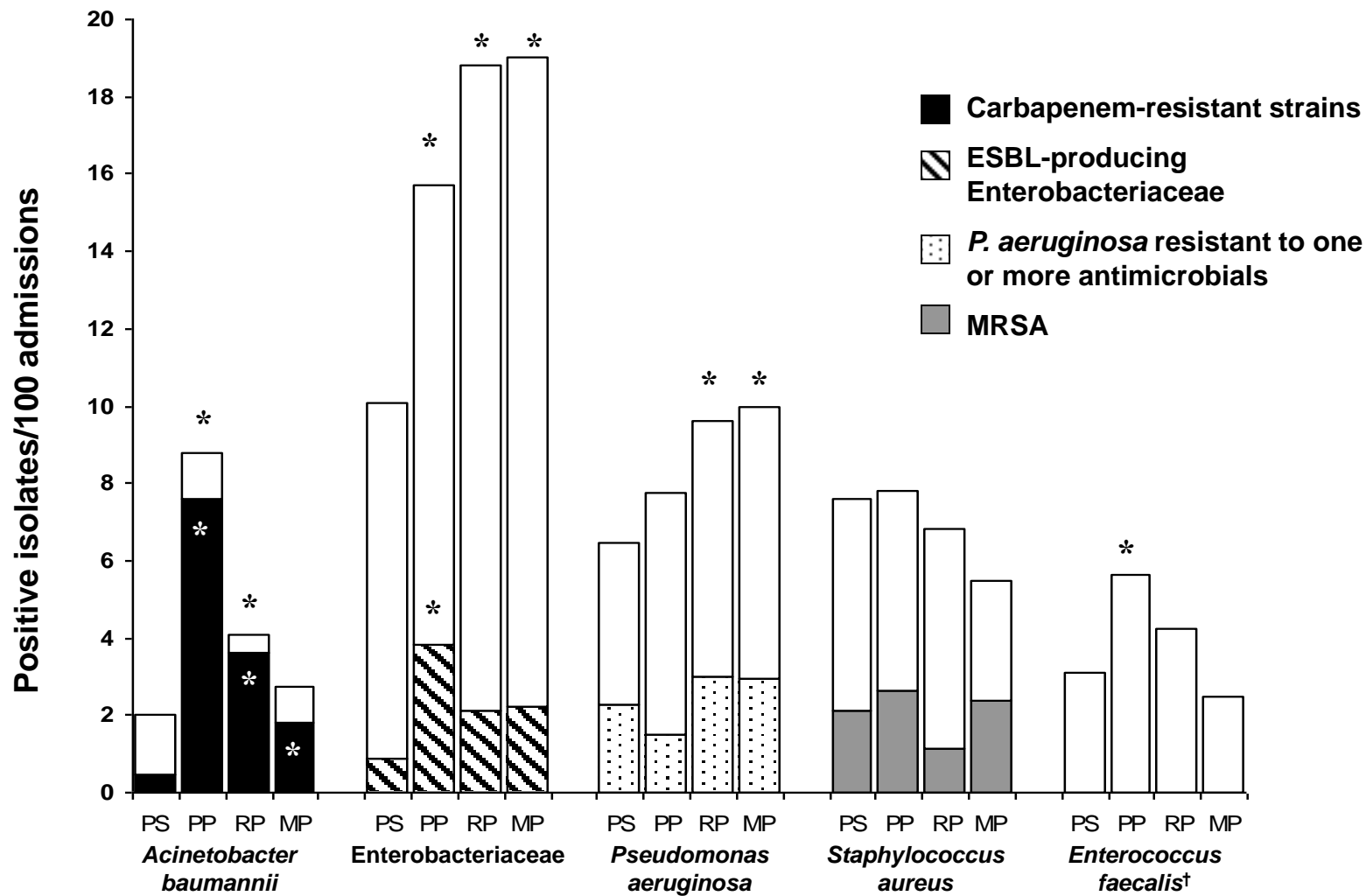
- Toplam 2677 hasta
- Peterson homojenite indeksi(AHI)
- Toplam antibiyotik kullanımı
  - Dönem 1 ve Dönem 2B benzer
  - Dönem 2A'da %61 artış( $p<0.05$ )
  - Dönem 3'de %18 artış( $p<0.05$ )

■ 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( $p < 0.016$ )





# 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 kontrolü-Sürveyans

Akalın H et al. Intensive Care Med 1999

# Antibiyotik Duyarlılıkları(%)

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

# Gereksiz Kullanımdan Kaçınmak

- ❑ CPIS(ateş,lökosit sayısı,trakeal sekresyon, oksijenasyon, grafi, grafide progresyon, ETA kültürü)
- ❑  $\leq 6$ :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

Yenidođan sepsisi

YBÜ-1

Erken sepsis:Pen G+Tobramisin

Geç Sepsis:Flukloksasilin+Tobramisin

YBÜ-2

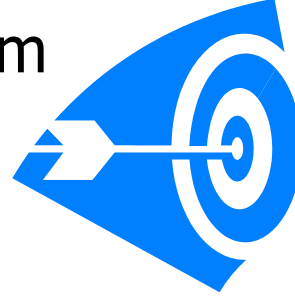
Sefotaksim+Ampisilin

Sonuç:Dirençli gram negatif çomak kolonizasyonunda anlamlı artış

Man P et al. Lancet 2000

# Deeskalasyon Tedavi Yöntemi

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



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

# Tedavi Süreleri

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

8 günlük tedavi: %28.9

15 günlük tedavi: %26

### Nüks Süper enf

%16.8 %19.8

%11.3 %18.6

### NFGNB-Rekürrens

8 günlük tedavi: **%40.6**

15 günlük tedavi: **%25.4**

### Nüks Süper enf

%32.8 %20.3

%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*  $\geq$  14 gün
- GNB 7-14 gün
- KNS 5-7 gün

Mermel LA et al. Clin Infect Dis 2009

# İntraabdominal Enfeksiyonlar

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

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

# 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:  $14.8\pm 8.1$  gün- $8.6\pm 5.1$  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
  - PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>>250 olması
- 290 VİP: 154 Antibiyotik kesilme grubu, 148 müdahale 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

# PCT – Antibiyotik Yönetimi

- 7 randomize kontrollü çalışmanın metaanalizi
- YBÜ çalışmaları(6 erişkin ve 1 çocuk)
- PCT- Antibiyotik kesilme
  - Tepe değerinin %80'inden fazla azalma veya  $\geq 0.25$  -  $< 0.5$   $\mu\text{g/L}$
  - Enfeksiyonda iyileşme +  $< 1$   $\mu\text{g/L}$  veya  $> 1$   $\mu\text{g/L}$  ve 3 gün içinde başlangıç değerinin %25-35'ine düşmesi

# PCT – Antibiyotik Yönetimi

- Sepsiste iyileşme + PCT  $\leq 1$   $\mu\text{g/L}$  veya 3 gün içinde başlangıç değerinin %25-35'inden daha düşük olması
- PCT  $\geq 1$   $\mu\text{g/L}$  ise, 5. gündeki değer başlangıç değerinin %10'undan düşük veya  $< 0.25$   $\mu\text{g/L}$
- PCT  $< 1$   $\mu\text{g/L}$  ise, 3. gündeki değer  $< 0.1$   $\mu\text{g/L}$  olması

# PCT – Antibiyotik Yönetimi

- Daha az antibiyotik kullanımı( $p < 0.001$ )
- 28. gün mortalitesinde fark yok
- Relaps ve reenfeksiyonda fark yok
- Yeni çalışmalar devam ediyor

Kopterides P et al. Crit Care Med 2010

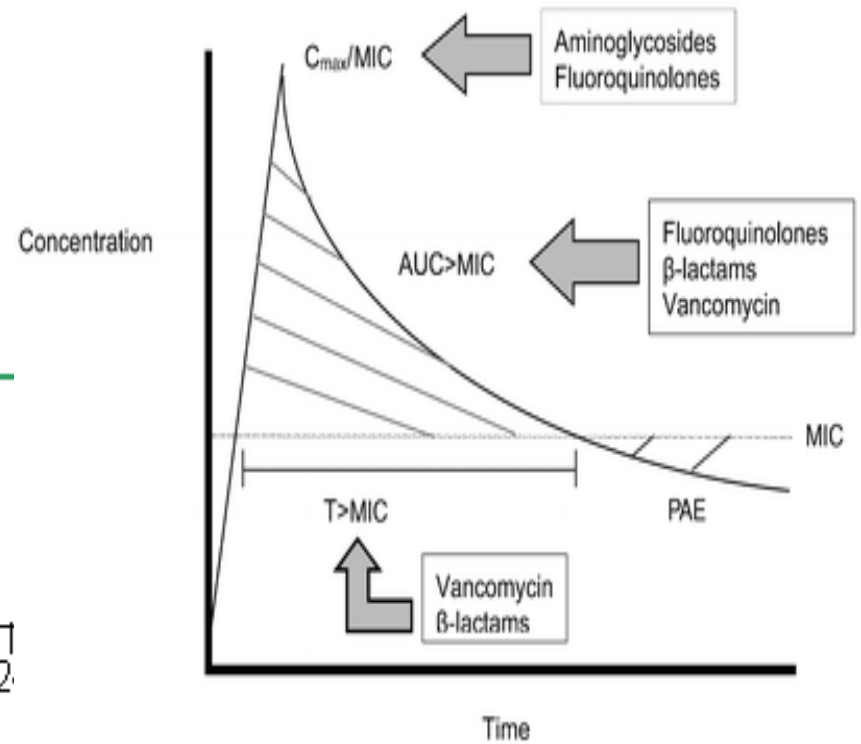
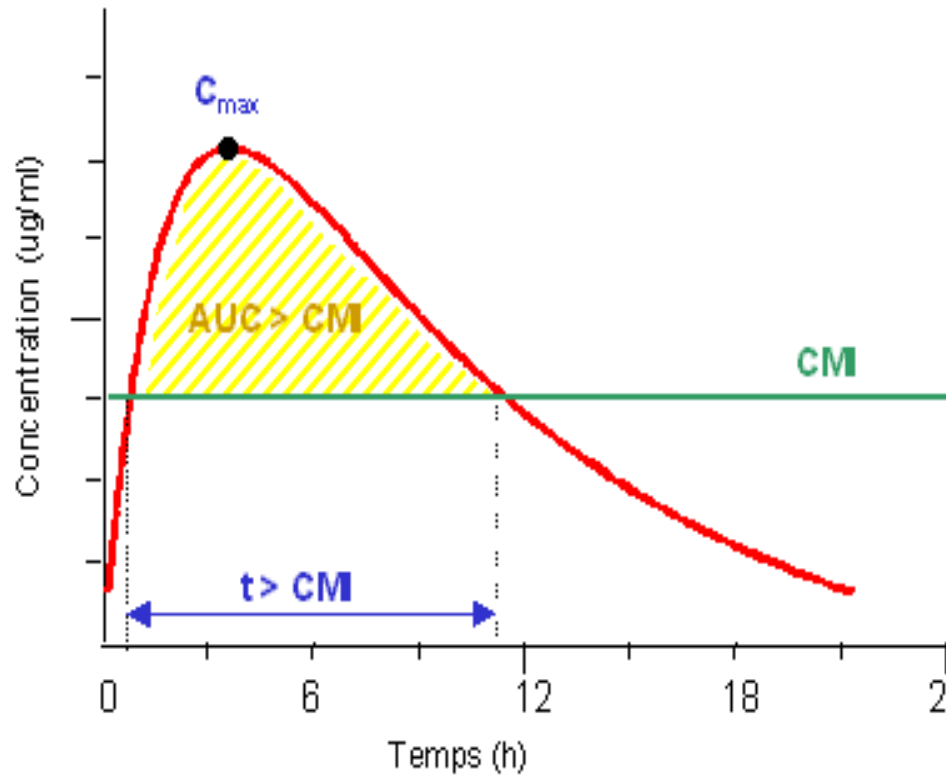


# Moleküler Tanı Yöntemleri

- Etkenin hızlı saptanması
  - Uygun tedavi ve deeskalasyon
- Kan dolaşımı enfeksiyonlarının tanısı
- Etkenin direnç profilinin belirlenmesi

Arnold HM et al. Semin Respir Crit Care Med 2011  
Ecker DJ et al. Expert Rev Mol Diagn 2010

# Farmakokinetik/Farmakodinamik



- Konsantrasyona bağılı etki

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

Florokinolonlar	$AUC/MIC > 125$
-----------------	-----------------

- Zamana bağılı etki

Beta-laktamlar	$T > MIC$
----------------	-----------

-Penisilinler	%60-70
---------------	--------

-Sefalosporinler	%50-70
------------------	--------

-Karbapenem	%40-50
-------------	--------

- Vankomisin(Konsantrasyon bağımsız)

$AUC/MIC, T > MIC$

# Kanıtla 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

# 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)**

# YBÜ – Antibiyotik Yönetimi

- YBÜ'deki antibiyotik yönetimi sonuçları
- 24 çalışmanın metaanalizi
- Müdahaleler
  - Kısıtlama veya onay
  - Deeskalasyon için klavuz veya protokol
  - Enfeksiyon Hastalıkları Konsültasyonu
  - Tedaviyi belirli günlerinde gözden geçirme
  - Tedavi ve profilaksi için klavuz
  - Bilgisayar destekli karar

# YBÜ – Antibiyotik Yönetimi

## ■ Sonuçlar

- Antibiyotik kullanımında azalma
- Uygun seçimde artış
- Direnç oranlarında azalma

Kaki R et al. J Antimicrob Chemother 2011

# Antibiyotik Yönetimi

- Antibiyotikler ilaç bütçelerinin %30'unu oluşturuyor
- Antibiyotik yönetimi harcamaları azaltıyor
- Direnci azaltıyor
- CDİD insidansını azaltıyor(hasta güvenliği)



# Antibiyotik Yönetimi Programı

- Antibiyotik kullanımının izlenmesi
- Antibiyotik direncinin izlenmesi
- Enfeksiyon kontrol protokolleri
- Prognozun takip edilmesi

Louie T. Infect Dis Clin Practice 2011

# Antibiyotik Yönetimi Takımı

- Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
  - Klinik Farmakolog
  - Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji
  - Bilişim Teknolojisi Personeli
  - Hastane Yönetimi
- 
- Antibiyotik Komitesi ve Enfeksiyon Kontrol Komitesi ile işbirliği

# Antibiyotik Yönetimi - Amaçlar

- Antibiyotik direncinin azaltılması
- Hasta güvenliği
- Prognozun iyileştirilmesi
- Sağlık bakımı harcamalarının azaltılması

# Antibiyotik Yönetimi Stratejileri

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

# Antibiyotik Yönetimi Programı - Uygulama

- Sorunun saptanması
  - Profilaksi süresi, KNS, Kombinasyon
- Potansiyel çözümler
- Çözümüne ulaşım şekli
- Toplantı
- Sorunun yıllık maliyeti
- Ek yararlar
- Elde edilen sonuçların prospektif toplanması

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



# Direncin Ortaya Çıkışını ve Yayılmasını Önleme Stratejileri

- Antibiyotik Yönetim Stratejileri

- Antibiyotik dışı stratejiler

  - Enfeksiyon kontrolü

  - İnvazif işlemlerde aseptik yöntemler

  - Dezenfeksiyon

  - İzolasyon

Kollef MH. Crit Care Med 2001

