



# Antibiyotiklerin Akılcı Kullanımı ve Yönetimi

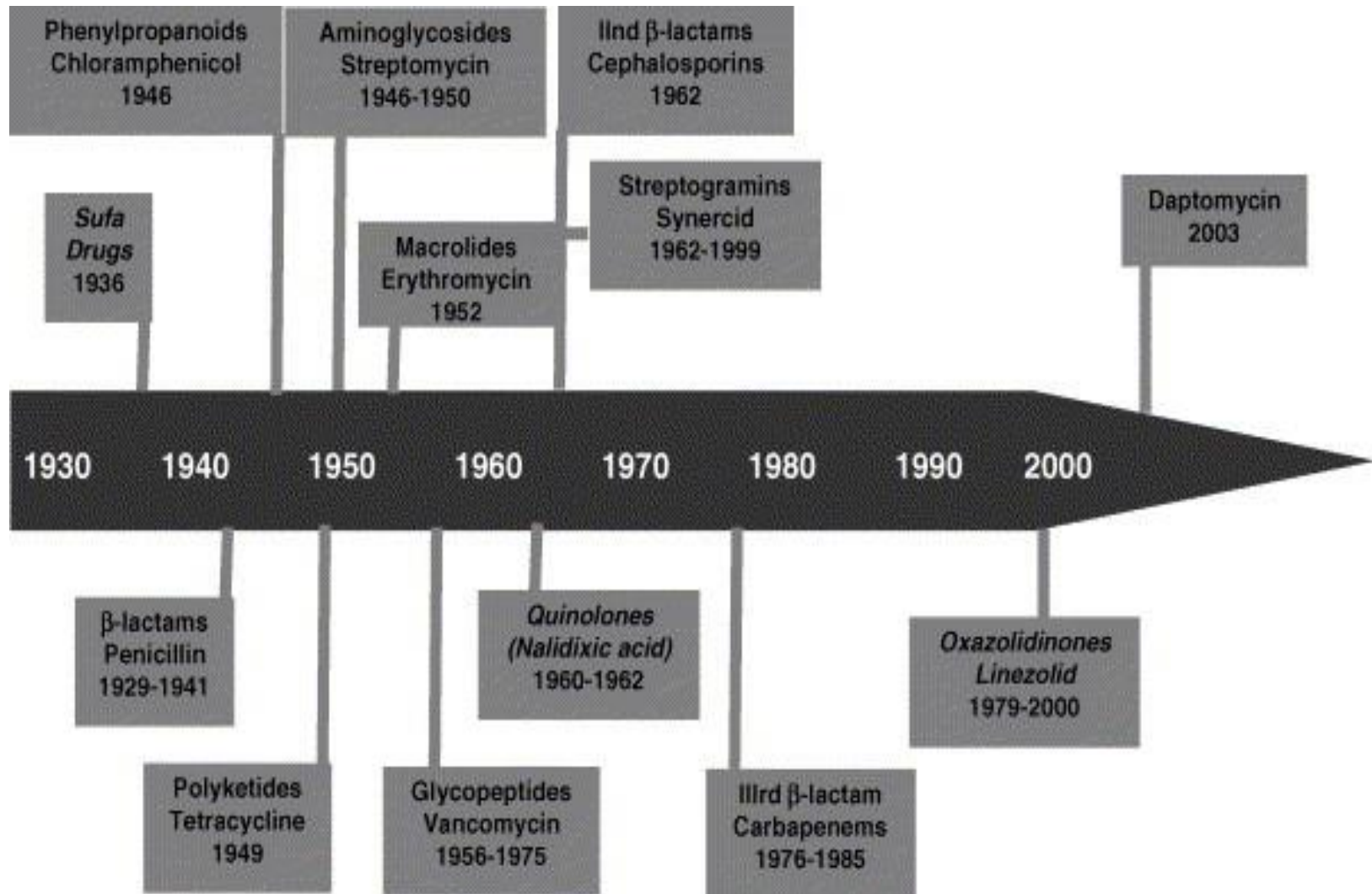
Prof. Dr. Halis Akalın  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

# Sunum Planı

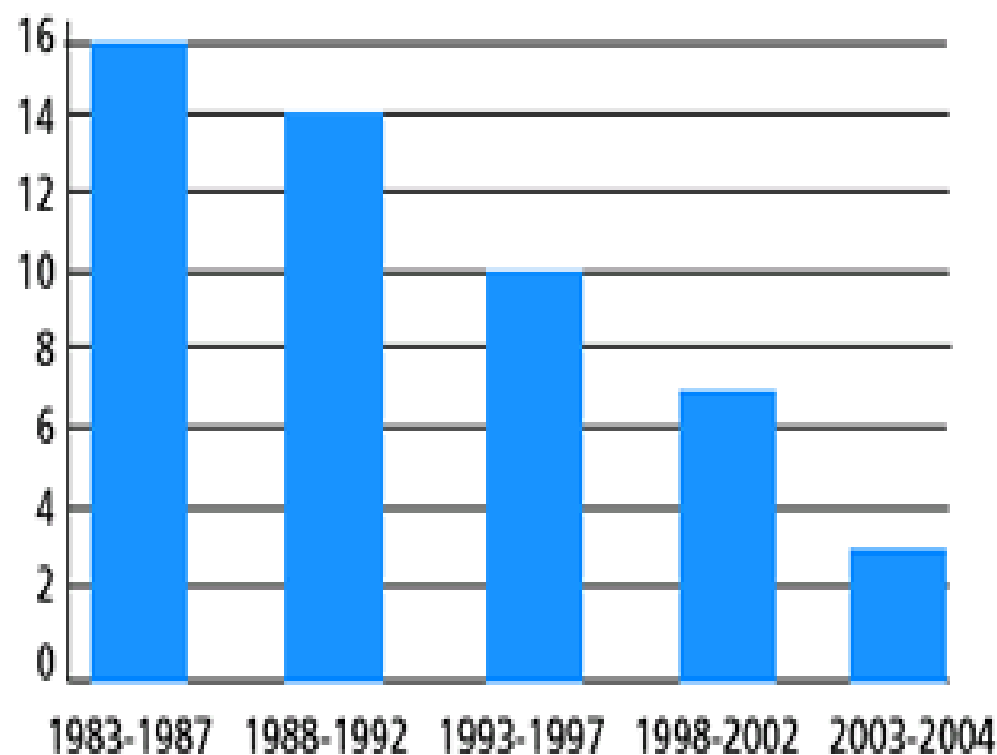
- Antibiyotik Direnci
- Kollateral Hasar
- Antibiyotik Kullanımı – Direnç İlişkisi
- Antibiyotik Yönetimi
- Klinik Çalışmalar
- Antibiyotik Yönetim Programı
- Sonuç

# Antibiyotik Keşiflerinin Altın Çağı

## 1940-1962



## Antibiotic Agents Approved, 1983-2004



■ Total # New Antibacterial Agents (5 year intervals)

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

Bad Bugs  
Need Drugs



Ten new **ANTIBIOTICS** by 2020

# 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

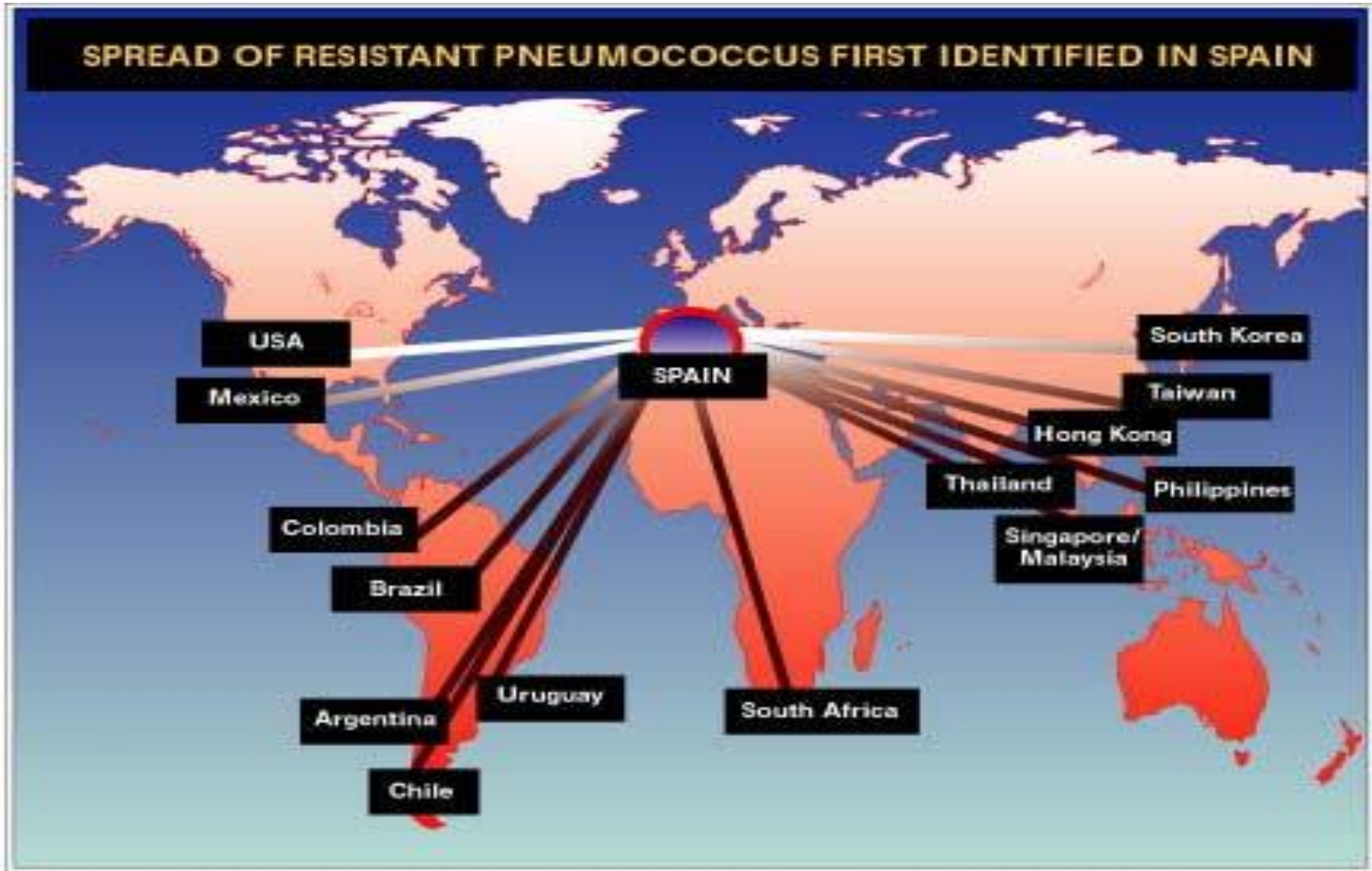
## Chart 1- ESKAPE pathogens

|   |                                                              |
|---|--------------------------------------------------------------|
| E | <i>Enterococcus faecium</i> (VRE)                            |
| S | <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)                          |
| K | <i>Klebsiella</i> and <i>Escherichia coli</i> producing ESBL |
| A | <i>Acinetobacter baumannii</i>                               |
| P | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                                |
| E | <i>Enterobacteriaceae</i>                                    |

Source: Translated from: Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009;48(1):1-12.

VRE - vancomycin-resistant *Enterococci*; MRSA – methicilin-resistant *Staphylococcus aureus*; ESBL – Extended Spectrum Beta-Lactamases.

# Direnç: Dünya Sorunu



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

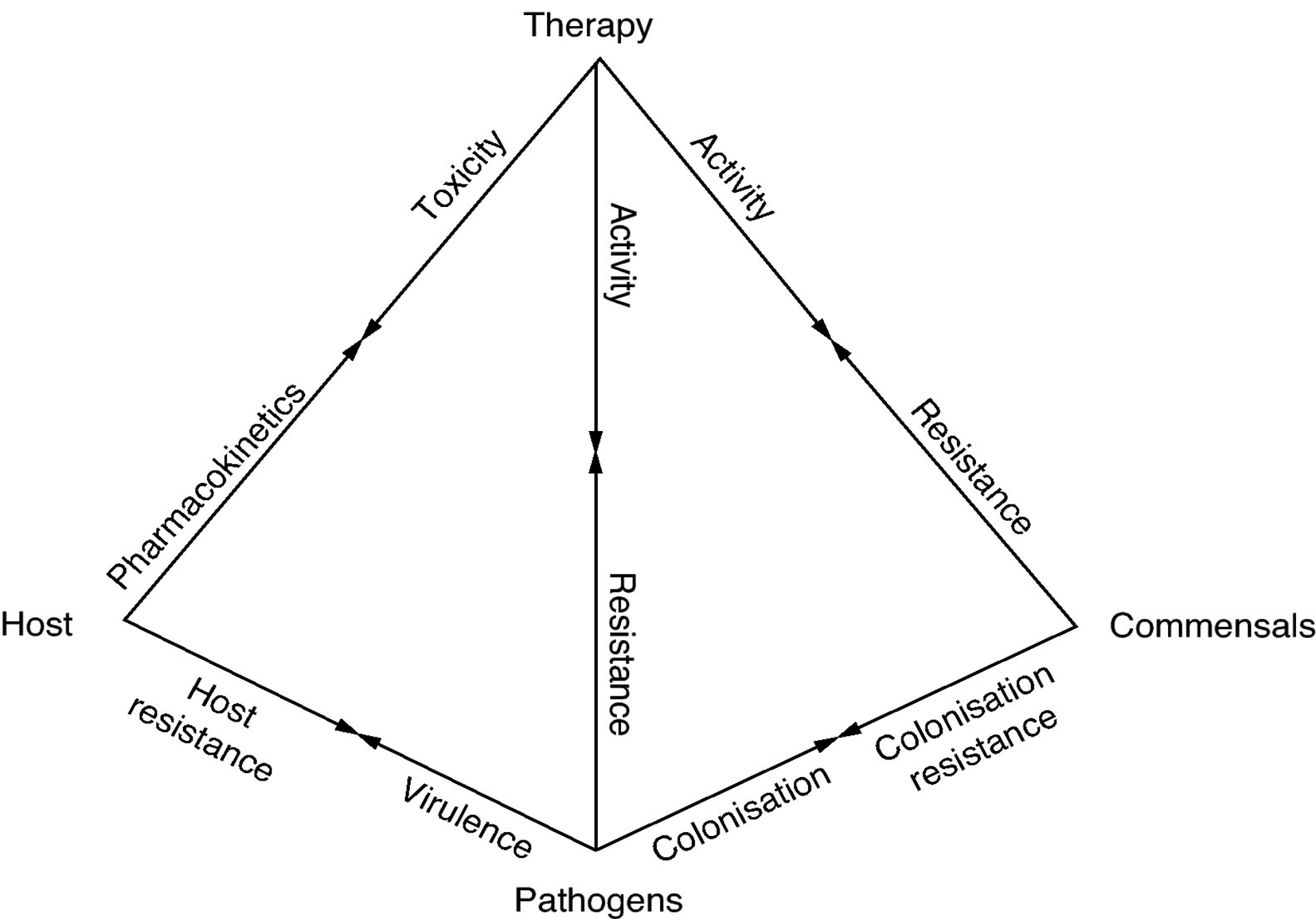
# Kollateral Hasar

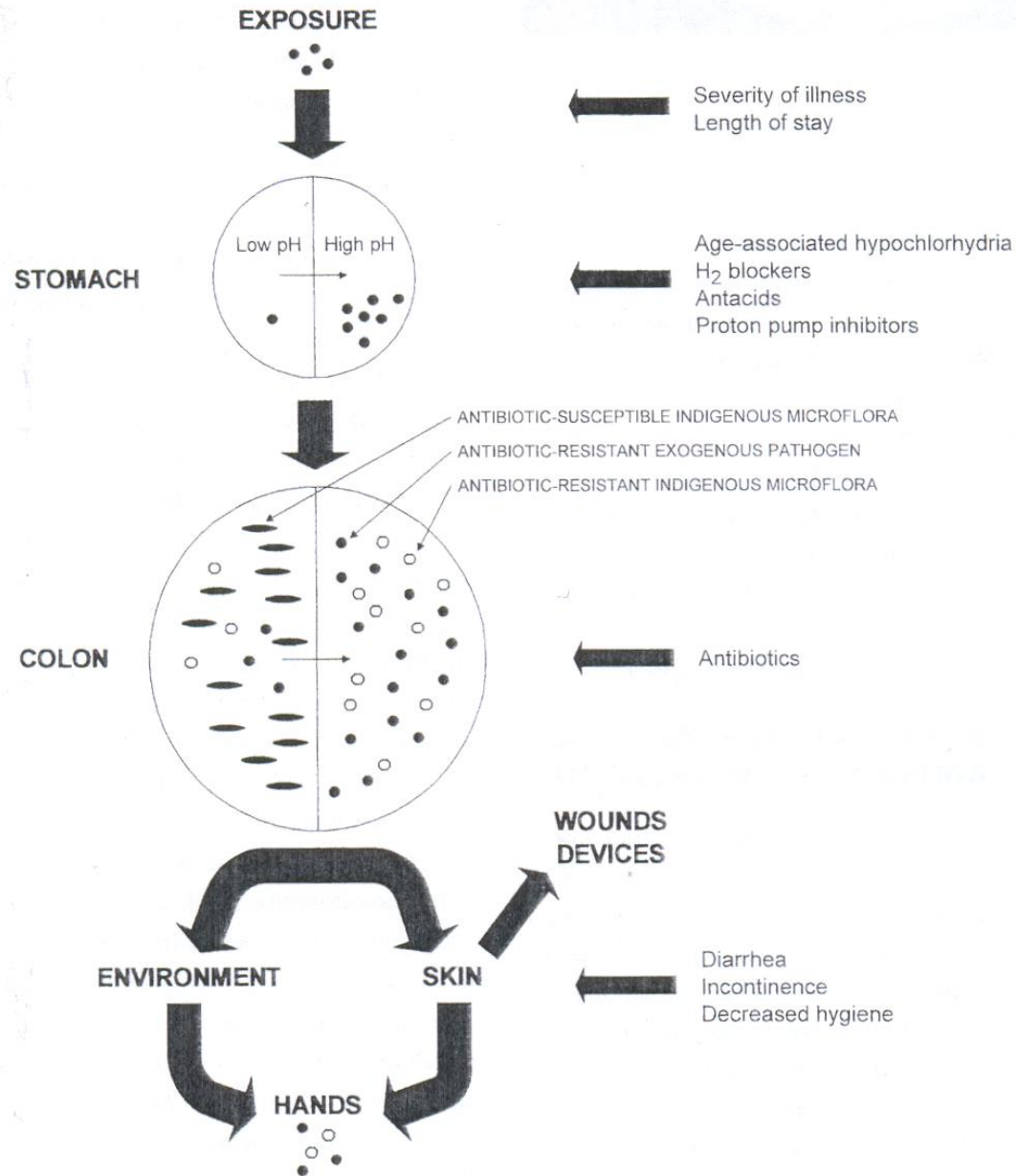
Antibiyotik tedavisinin ekolojik etkileri

- Kullanılan antibiyotiğe direnç gelişmesi
- Antibiyotik tedavisine bağlı olarak dirençli bakterilerin seçilmesi ve kolonizasyonu
- *Clostridium difficile* diyaresi
- En sık kollateral hasar
  - Üçüncü kuşak sefalosporinler
  - Kinolonlar
  - Karbapenemler



# The pyramid of infectious diseases





# *Helicobacter pylori*

- Gazi Üniv. Tıp Fakültesi
- 39 hasta – Tetrasiklin + Metronidazol
- 200 mg dışkı – PCR
- Tedavi alan hastalarda öncesine göre anlamlı azalma
  - Bifidobacterium* spp.
  - Bacteroides fragilis*
  - Lactobacillus* spp.
  - Akkermansia mucinophila*
  - Fecalobacterium prausnitzii*

# 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 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 VIP

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

# ATS-IDSA HAP Klavuzu-2005

## Risk Faktörleri (Dirençli bakterilerle karşılaşma riski)

- Son 90 gün içinde antibiyotik tedavisi
- Hastanede kalış süresinin  $\geq 5$  gün
- Toplumda veya üniteye yüksek direnç oranları
- HCAP için risk faktörleri
  - Son 90 gün içinde  $\geq 2$  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

# Hastanede Antibiyotik Kullanımı – 2002

Usluer G et al. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2005

**Table 1: Hospitalized, antimicrobial receiving patients and hospitalization reasons of antimicrobial prescribed patients in 18 centers.**

|                                     | n    | %    |
|-------------------------------------|------|------|
| Hospitalized patients               | 9471 | 100  |
| Antimicrobial receiving patients    | 2900 | 30.6 |
| Hospitalization reason              |      |      |
| Medical treatment                   | 1231 | 42.5 |
| Elective surgery                    | 1147 | 39.6 |
| Treatment of an infectious diseases | 497  | 17.1 |
| Emergent surgery                    | 303  | 10.4 |
| Other reasons                       | 73   | 2.5  |



**Table 2: The distribution of antimicrobial prescribed patients to hospitalized patients.**

|                  | Antimicrobial prescribed | Total hospitalized | Percentage of antimicrobial prescribed |
|------------------|--------------------------|--------------------|----------------------------------------|
| Surgical Clinics | 1414                     | 4172               | 33.9%*                                 |
| Medical Clinics  | 1138                     | 4529               | 25.1%*                                 |
| Surgical ICU     | 107                      | 132                | 81%*                                   |
| Medical ICU      | 83                       | 158                | 52.5%*                                 |
| Total            | 2900 <sup>**</sup>       | 9471               | 30.6%*                                 |

ICU: Intensive care unit.

\*The ratios were found statistically different ( $\chi^2= 119$  SD = 2,  $P < 0.001$ ).

\*\*The wards of 158 patients were not reported.

**Table 3: The appropriate prescription in patients receiving prophylactic antimicrobials and the proven infection, clinically and microbiologically appropriate treatment ratios in patients that were treated for an infection.**

|                                       |                         | n             | %          |
|---------------------------------------|-------------------------|---------------|------------|
| <b>Prophylactic antimicrobial use</b> | Appropriate             | 671           | 52.46*     |
|                                       | Inappropriate           | 423           | 33.07*     |
|                                       | Not reported            | 185           | 14.46      |
|                                       | <b>TOTAL</b>            | <b>1279</b>   |            |
| <b>Clinically</b>                     | Proven infection        | 807           | 57.15      |
|                                       | Appropriate             | 869           | 61.54**    |
|                                       | Inappropriate           | 364           | 25.77**    |
|                                       | Not reported            | 179           | 12.67      |
|                                       | <b>TOTAL</b>            | <b>1412</b>   | <b>100</b> |
| <b>Microbiologically</b>              | Appropriate             | 274           | 84.04***   |
|                                       | Inappropriate           | 52            | 15.95***   |
|                                       | Not reported            | 88            | 6.23       |
|                                       | <b>TOTAL</b>            | <b>414***</b> | <b>100</b> |
|                                       | No microbiological data | 986           | 69.83      |

\*t = 9.91, SD = 1092, p < 0.00

\*\*t = 19.16, SD = 1231, p < 0.001

\*\*\* t = 15.79, SD = 324, p < 0.001

\*\*\*\*The microbiological data was not available for all patients.

# ÇSH ve Antibiyotik Kullanımı

- 12 Çocuk Hastanesinde nokta prevalans çalışması
- 1302 hastanın 711(%54.6)'i antibiyotik alıyor
- 322(%46.7) uygun olmayan antibiyotik kullanıyor

Ceyhan M et al. Int J Infect Dis 2010

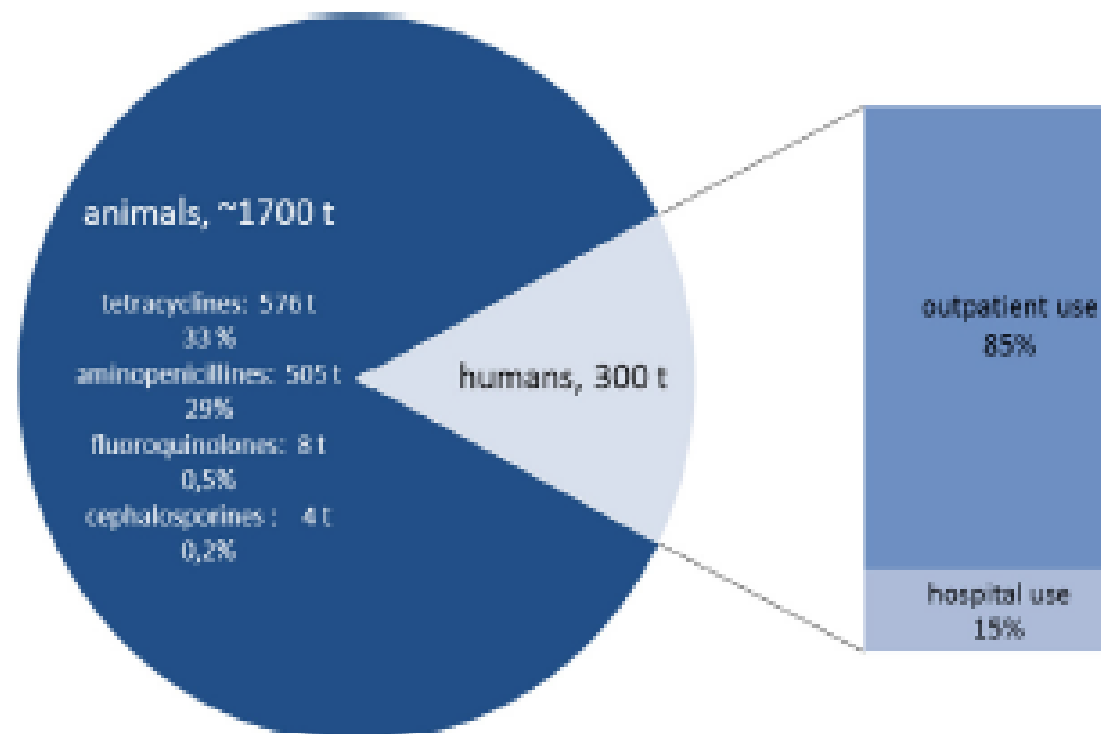
# Almanya'da Hastanelerde Antibiyotik Kullanımı – 2011

Hansen J et al. J Antimicrob Chemother 2013

**Table 1.** Study characteristics and prevalence of AU in all hospitals and in the representative sample in comparison with the representative sample of hospitals in the national prevalence study from 1994<sup>11</sup>

| Parameter                               | Total number of hospitals participating (2011) | Representative sample (2011) | Prevalence study (1994) <sup>11</sup> |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------|
| Number of hospitals                     | 132                                            | 46                           | 72                                    |
| Median number of beds                   | 359                                            | 216                          | <400                                  |
| Number of patients                      | 41 539                                         | 9626                         | 14 966                                |
| AU prevalence <sup>a</sup> [% (95% CI)] | 25.5 (24.5–26.6)                               | 23.3 (21.3–25.5)             | 17.7                                  |

<sup>a</sup>Patients receiving at least one antibiotic/100 patients.



**Fig. 1.** Antibiotic use in tons per year, Germany. Antibiotic use data for humans from 2008 (GERMAP, 2008), from animals from 2011 (Fleischatlas, 2013).

# Antibiyotik Kullanımı ve Direnç

- Toplumda kullanım
- Hastanede kullanım
- Hayvanlarda kullanım
- Tarımda kullanım
- Temizlik sektörü

# BIOCOMPLEXITY



# Antibiyotik Direnci

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

Kollef MH. Clin Infect Dis 2000



# 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 |

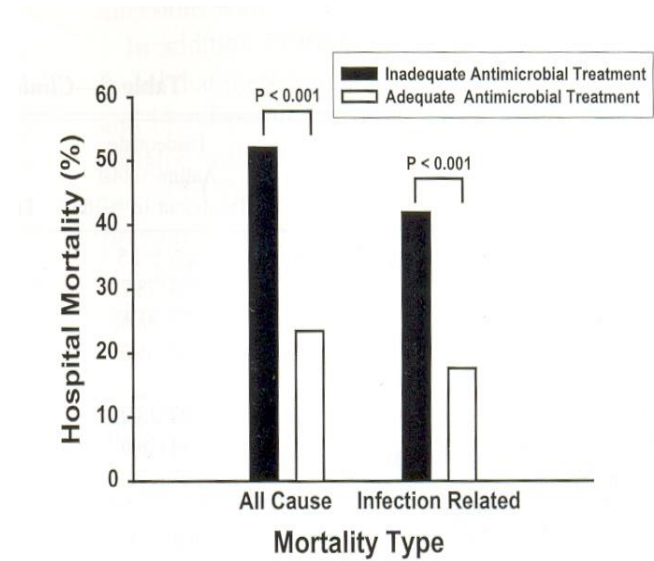
- Enfeksiyona bağlı mortalite:  
Yetersiz tedavi alanlarda mortalite %42  
Yeterli tedavi alanlarda mortalite %17.7  
 $p < 0.001$

- Yetersiz antimikrobik tedavi AOR 4.26,  $p < 0.001$

- Yeterli olmayan antibiyotik tedavisi için en önemli risk faktörü-Önceden AB kullanımı

- En sık etkenler  
MRSA  
MDGNB  
*Candida* spp.  
VRE

Kollef MH et al. Chest 1999



# Enfeksiyon Hastalıkları Pratiđi

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

Kollef MH. Crit Care Med 2001

# 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”

Louie T. Infect Dis Clin Practice 2011

# 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

- Doğru tanı
- Uygun ampirik tedavi
- Üniteye özgü antibiyogramlar
- Farmakodinamik parametrelere uyum
- Onay alınması
- Formülerde kısıtlama
- Klavuz ve protokoller
- Antibiyotik tedavisinde de-eskalasyon
- Tedavi sürelerinin kısaltılması
- Rotasyon şeklinde kullanım
- Bilgisayar destekli programlar

# Yanlış Tanı – Uygun Olmayan AB

- 279 yataklı hastane, ABD
- 2008, retrospektif kohort
- Antibiyotik tedavisi alan 500 hasta random seçilmiş
- 291(%58) hastada tanı doğru
- Tanı doğru ise uygun antibiyotik %62
- Tanı doğru değilse uygun antibiyotik %5,  $p<0.01$



# Moleküler Tanı Yöntemleri

- Etkenin hızlı saptanması
  - Uygun tedavi ve de-eskalasyon
- 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

# YBÜ ve Beta-Laktamlar: PK/PD

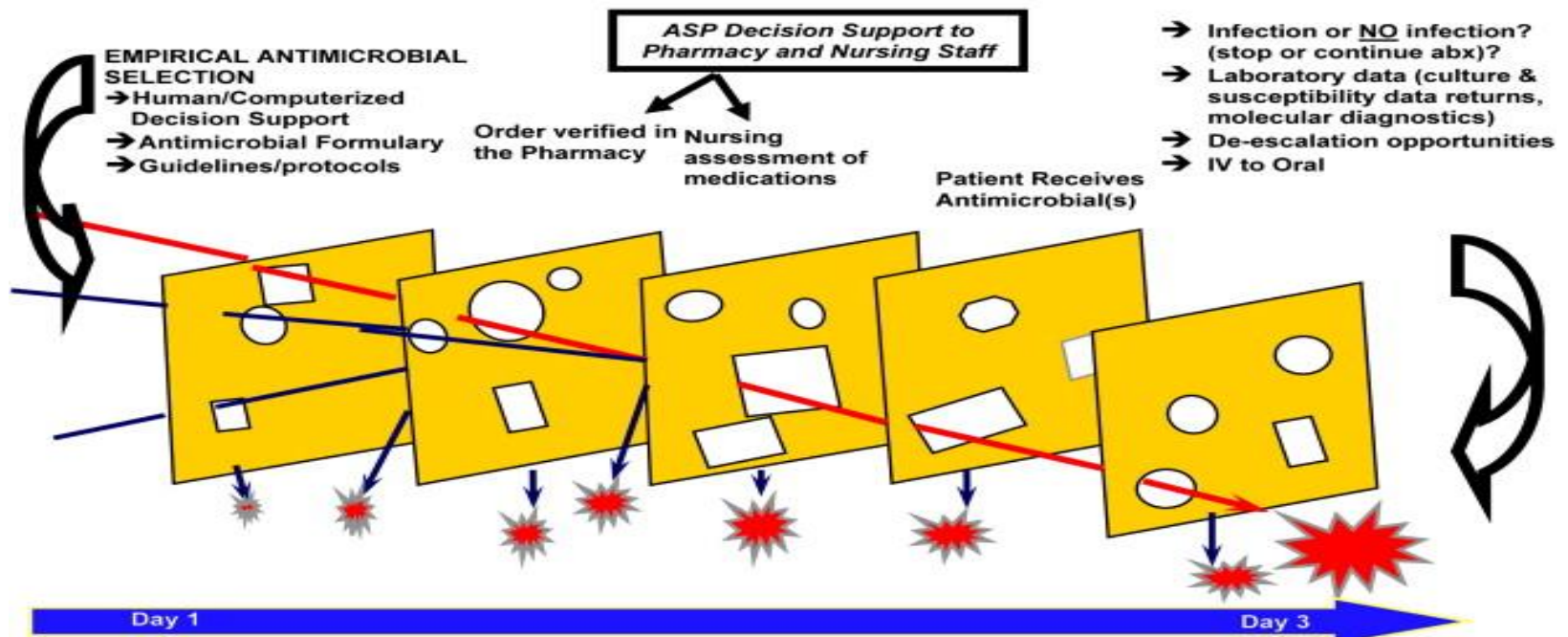
- Prospektif, ÇM
- 8 Beta-Laktam AB, tek doz aralığında 2 örnek
- 68 hastaneden 361 hasta
- %50 f T/MİK'e 248 hastanın %16'sında ulaşılamamış
- Ulaşılamayan hastaların %32'si daha az iyi klinik gidişe sahip
- %50 f T/MİK ve %100 f T/MİK artışı ile daha iyi klinik gidiş birlikteliği mevcut

# Reçete - 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 duyarlık 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 duyarlık 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

# Karbapenem Kısıtlaması

- YBÜ, 2011-2013
- Karbapenem kısıtlaması olmayan dönem ile karbapenem kısıtlaması olan dönemin karşılaştırılması
- Karbapenem kullanımında azalma
- MDRAB enfeksiyonlarında azalma( $p=0.012$ )

Öğütlü A et al. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2014



# 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

# 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

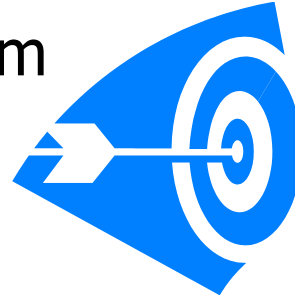
## ■ Sonuçlar

- 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

# De-eskalasyon

- ❑ 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

# Dar Spektrumlu Ampirik Tedavi

Yenidoğan 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

# Sepsis ve Septik Şok

## De-eskalasyon

- Prospektif gözlemsel çalışma
- 712 sepsis veya septik şoklu hasta
- 628 hasta değerlendirilebilmiş
- 219(%34.9) hastada de-eskalasyon

Garnacho-Montero J et al. Intensive Care Med 2014

# Sepsis ve Septik Şok

## De-eskalasyon

- Mortalite için bağımsız risk faktörleri
  - Septik şok
  - Kültür sonuçlandığında SOFA skoru
  - Yetersiz ampirik antibiyotik tedavisi
- De-eskalasyon mortalite açısından koruyucu(OR 0.58; %95 CI 0.36-0.93)

# VİP ve De-eskalasyon

- Daha düşük mortalite
- Daha kısa hastanede yatış
- Daha az kaynak kullanımı

Garnacho-Montero J et al. Curr Opin Infect Dis 2015



# 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

- VIP 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 VIP 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
- Araştırmacı 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

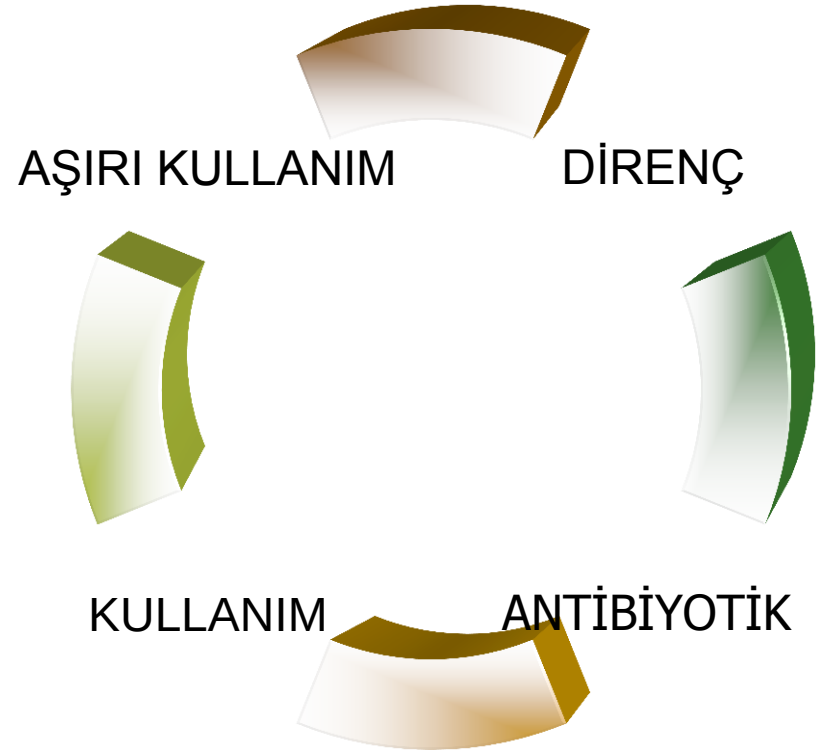
Kopterides P et al. Crit Care Med 2010

# Prokalsitonin

- Sepsis tanısı sonrası belirgin enfeksiyon yok ise düşük PCT ve benzeri belirteçler antibiyotiklerin kesilmesinde yardımcı olabilir(2C)

# Antibiyotik Rotasyonu

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



# Antibiyotik Rotasyonu

- 16 yataklı dahili YBÜ, VİP tedavisi
- 1995-1996, 1996(Aralık)-1998
- 1995-1996: VİP tedavisinde siprofloksasin ile birlikte seftazidim
- 1996(Aralık)
  - 1.Seftazidim ve siprofloksasin kısıtlaması
  - 2.Antibiyotik rotasyonu

Gruson D et al. AJRCCM 2000

# Antibiyotik Rotasyonu

- Antibiyotik rotasyonu: 1 ay
  - VİP>7 gün  
Beta-laktam(Sefepim, Pip/Tazo, İmipenem ve Tıkar/Klavulanik asit) + Aminoglikozid(Amikasin, Tobramisin, Netilmisin ve İsepamisin)
  - VİP<7 gün  
Beta-laktam(Amok/Klavulanik asit, Sefotaksim, Seftriakson ve Sefpirom)
- VİP oranları
  - 1.dönem      %22.1
  - 2.dönem      %15.7,  $p<0.01$
- Siprofloksasin, 4.kuşak sef ve AG duyarlılık artışı

Gruson D et al. AJRCCM 2000

# Antibiyotik Rotasyonu-Karşıt Görüşler

- Rotasyona gerek yok
- Direnç gelişimi açısından yüksek potansiyele sahip antibiyotiklerin enfeksiyon hastalıkları konsültanına bırakılması
- Rotasyon sadece direnç oranlarında dalgalanma yaratır
- Yüksek seleksiyon ortamındaki direnç artışı > düşük seleksiyon ortamındaki direnç azalması
- Yakın direnç takibi ve akılcı antibiyotik kullanımı



# 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

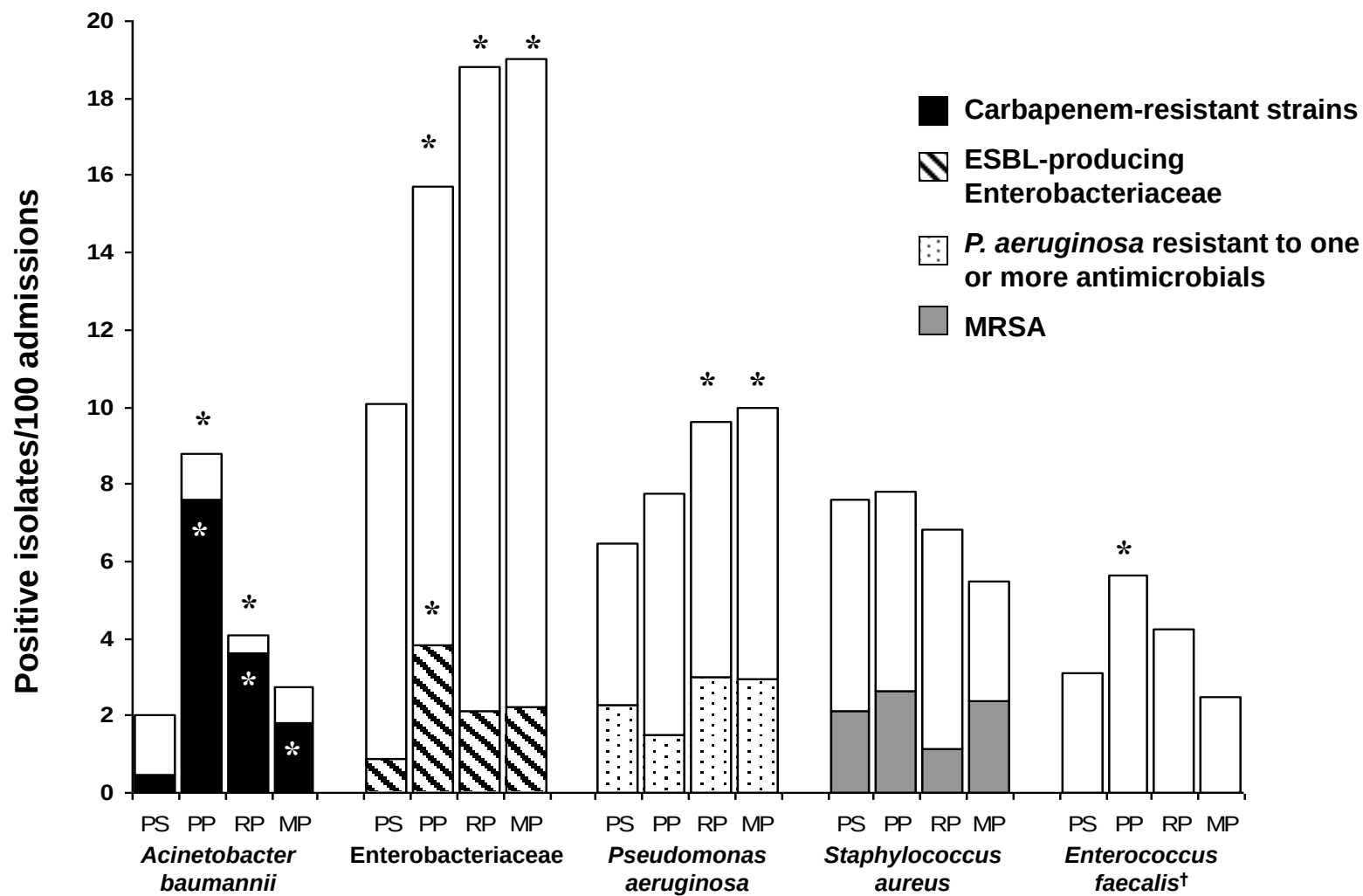
- Toplam 2677 hasta
- Peterson homojenite indeksi(AHI)
- Toplam antibiyotik kullanımı
  - Dönem 1 ve Dönem 2B benzer
  - Dönem 2A'da %61 artış( $p<0.05$ )
  - Dönem 3'de %18 artış( $p<0.05$ )

|       |         |      |      |      |
|-------|---------|------|------|------|
| ■ 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  |

Akalın H et al. Intensive Care Med 1999

# Akut Cilt ve Yumuşak Doku İnfeksiyonu ve AYP

- ACYDİ olgularında etken çoğunlukla Gram pozitif koklar olmasına karşın, hastaneye bu tanı ile yatan hastaların 2/3'ü geniş spektrumlu Gram negatif basillere de etkili antibiyotik alıyor
- ACYDİ tanısı ile yatış TKP tanısı ile yatıştan daha çok

Loo LW et al. Infect Dis Ther 2015



# ACYDİ ve AYP

- 3. basamak, 1579 yatak, Singapur
- Retrospektif, 2009-2012
- Bu çalışmada AYP hazırlanmış
- AYP'nin etkilerinin ölçümü
  - Tedavi süresi
  - Hastanede kalış süresi
  - Taburcu olduktan 30 gün sonra tekrar başvuru oranı
  - 14.gündeki reinfeksiyon oranı
  - 30.gün mortalitesi

# ACYDİ ve AYP

- AYP'na bağlı müdahaleleri kabul eden ve etmeyen hastalar karşılaştırılmış
- AYP Takımı: EHKMU, Klinik Farmakolog
- Tedavi Klavuzları
- Cerrahi Profilaksi Klavuzları
- Parenteral tedaviden oral tedaviye geçiş klavuzu
- Karbapenem, sefepim, pip/tazo veya IV siprofloksasin alan hastalar saptanmış

# ACYDİ ve AYP

- İlk aşamada infeksiyon konusunda eğitimli Klinik Farmakoloji Uzmanı tedavinin uygunluğunu değerlendirmiş ve ilaç dozunun optimizasyonu ve oral tedaviye geçiş konusunda önerilerde bulunmuş
- İkinci aşamada komplike olgular tanı ve tedavi açısından İnfeksiyon Hastalıkları Uzmanı ile tartışılmış
- AYP takımı hastaları 2., 4. ve 7.günde de izlemeye devam etmiş ve gerektiğinde önerilerde bulunmuş

# ACYDİ ve AYP

- AYP uygulanan hastalarda
  - Tedavi süresi daha kısa(6-8, $p<0.001$ )
  - Yatış süresi daha kısa(7-12, $p<0.001$ )
  - 30. gün mortalitesi farklı değil

Loo LW et al. Infect Dis Ther 2015

# 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

# 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)



# Antibiyotik Yönetim 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

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

# Antibiyotik Yönetim Programı

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

Louie T. Infect Dis Clin Practice 2011

# CDC – AYP – Temel Elemanlar

- Yönetim desteği(insan kaynağı-finans-bilgi teknolojileri)
- Liderlik
- İlaç konusunda uzmanlık
- En az 1 strateji
- İzleme
- Sonuçların paylaşılması(doktor-hemşire ve ilgili personel)
- Eğitim(klinisyenlerin hastalık, direnç ve optimal reçete yazımı konusunda eğitimi)

# Antibiyotik Yönetim Programı - Uygulama

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

# Diğer Ülkelerde Durum - Almanya

- 355 YBÜ, 2011, Almanya
- Anket çalışması
- YBÜ'lerin %80'inden fazlasında uygulanan stratejiler
  - Antibiyotiklerin reçete edilmesinin sadece bazı hekimlere verilmesi(kısıtlama)
  - Bakteriyel direnç verilerine rutin erişim
  - Eczanenin antibiyotik maliyet ve tüketim raporları
- Sadece YBÜ'lerin %14'ünde antibiyotik reçeteleme konusunda eğitilmiş doktor

# Ne Durumdayız?

- Ülkemizde direnç oranları yüksek – UHESA ve UAMDSS
- Enfeksiyon kontrolunda başarı ?
- İyi yetişmiş İHKMU ve KMU mevcut
- Enfeksiyon konusunda eğitimli klinik farmakolog sayısı?
- Toplumda antibiyotik kullanımı ve kullanma isteği yüksek
- Tarım ve hayvancılık alanındaki kullanım miktarı?
- AYP için geç kalmadık – Tam zamanı

# Ne Yapabiliriz?

- Eğitim
- Hastalığın doğru tanısı
- Etkenin hızlı tanısı
- Tanı ve tedavi klavuzları
- De-eskalasyon
- Tedavi sürelerini ayarlamak için klavuzlar
- Ardışık tedaviye geçişin özendirilmesi
- Hastanelerdeki antibiyotik kullanımının izlenmesi(DDD)

# TAKIM ÇALIŞMASI

