



Antibiyotik Yönetimi

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

Sunum Planı

- Antibiyotik yönetimi niçin gerekli?
 - Direnç
 - Yeni antibiyotikler
 - Uygun olmayan kullanım
 - Kullanım – Direnç ilişkisi
 - Direnç sadece direnç mi?
- Antibiyotik yönetimi nedir?
 - Pasif stratejiler(Hasta bazında)
 - Aktif stratejiler(Kurum bazında)
- Antibiyotik yönetimi uygulamaları

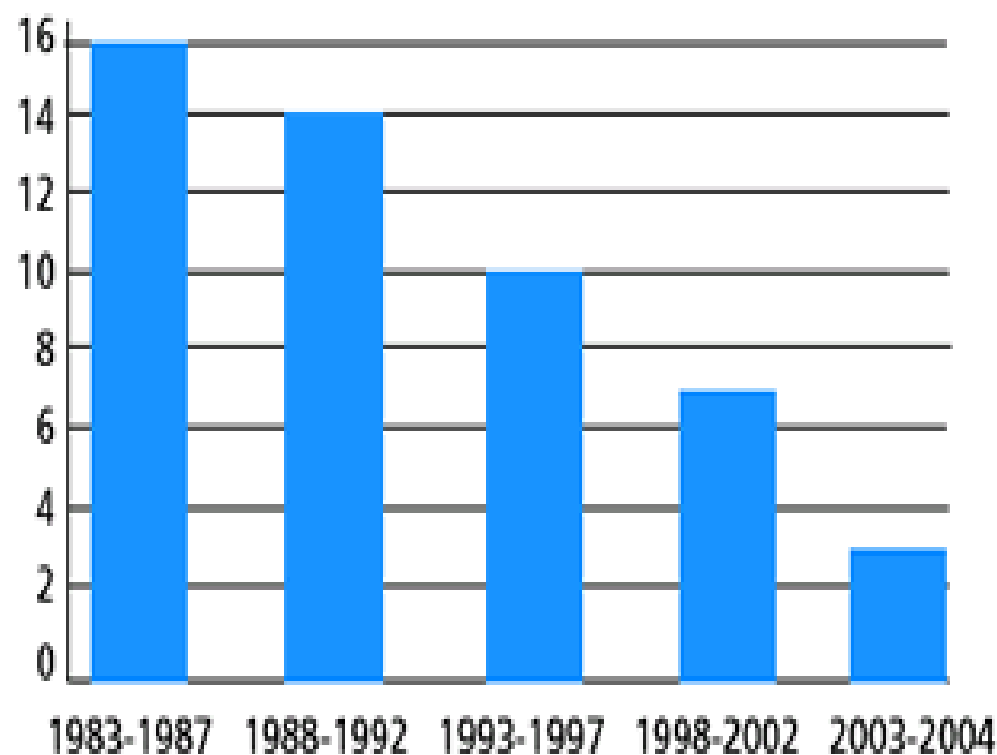
Chart 1- ESKAPE pathogens

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.

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

Ankara Üniv. Tıp Fakültesi Hastanesi
2014 yılında tek günlük nokta prevalans çalışması
Antibiyotik kullanım oranı %37
Uygun olmayan antibiyotik oranı %25.8
Profilakside uygun olmayan kullanım %69

Yılmaz G. Klimik Dergisi 2014

Tablo 1. Türkiye’de Yapılmış Çeşitli Çalışmalarda Antibiyotik Kullanımına İlişkin Veriler

Araştırmacılar (Kaynak No)	Antibiyotik Kullanan Hasta Sayısı	En Sık Kullanılan Antibiyotik	Uygunsuz Antibiyotik	
			Kullanımı Sayı (%)	Uygunsuz Kullanımının En Sık Nedeni
Ceyhan <i>et al.</i> (2)	711	Sefalosporin	332 (46.7)	Yanlış indikasyon, ilaç seçimi ve doz
Yılmaz <i>et al.</i> (7)	153	Birinci kuşak sefalosporin	84 (54.3)	Profilaksi
Ertuğrul <i>et al.</i> (8)	38	Birinci kuşak sefalosporin	26 (68.0)	Profilaksi
Saçar <i>et al.</i> (9)	299	Ampisilin-sulbaktam	57 (19.0)	Profilaksi
Devrim <i>et al.</i> (10)	134	Ampisilin-sulbaktam	97 (72.4)	Yanlış ilaç seçimi
Usluer <i>et al.</i> (11)	2900	Üçüncü kuşak sefalosporin	1151 (42.8)	Profilaksi
Gül <i>et al.</i> (12)	262	Sefalosporin	116 (39.7)	Profilaksi
Yılmaz <i>et al.</i> (13)	414	Birinci kuşak sefalosporin	108 (49.0)	Profilaksi

Tablo 2. Dahili ve Cerrahi Birimlerde Yatmakta Olan Hastaların Antibiyotik Kullanımı, Uygunluğu, En Sık Kullanılan Antibiyotikler ve Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Konsültasyonuna İlişkin Veriler

Değişken	Dahili Birimler (n=575)		Cerrahi Birimler (n=483)		p
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	
Antibiyotik kullanılan hasta	183	(31.8)	209	(43.3)	
Kullanılan antibiyotiklerin (n=608) uygunsuz kullanımı		(15.0)		(30.7)	<0.001
Yoğun bakım ünitesinde uygunsuz antibiyotik kullanımı		(13.7)		(19.0)	0.76
En sık kullanılan antibiyotik	48*	(16.4)	42†	(13.3)	
İHKM konsültasyonu istenmesi	101	(55.2)	78	(37.3)	<0.001
İHKM konsültasyonuna uyum	98	(93.3)	66	(83.5)	0.035

İHKM: Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji.

*Piperasilin-tazobaktam, †Seftriakson.

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 1994¹¹

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

^aPatients receiving at least one antibiotic/100 patients.

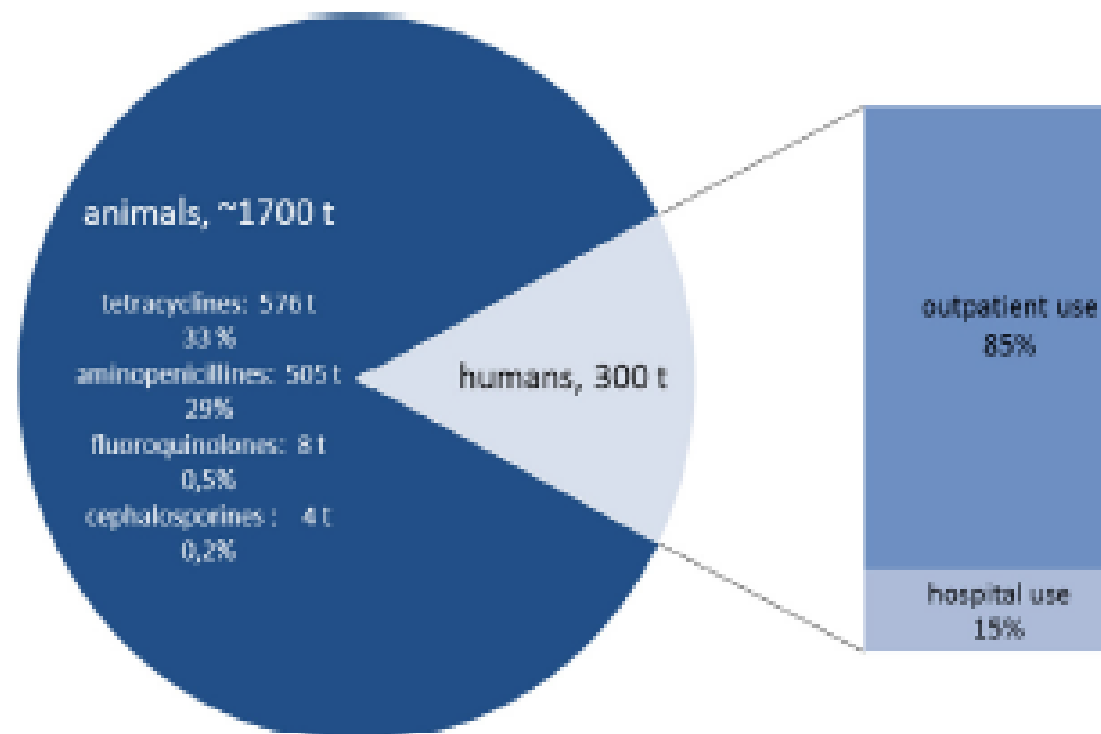


Fig. 1. Antibiotic use in tons per year, Germany. Antibiotic use data for humans from 2008 (GERMAP, 2008), from animals from 2011 (Fleischatlas, 2013).

Antibiyotik Kullanımı-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

Shlaes DM et al. Clin Infect Dis 1997

RESEARCH ARTICLE

Open Access

A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance

Brian G Bell^{1*}, Francois Schellevis^{2,3}, Ellen Stobberingh⁴, Herman Goossens⁵ and Mike Pringle¹

Abstract

Background: Greater use of antibiotics during the past 50 years has exerted selective pressure on susceptible bacteria and may have favoured the survival of resistant strains. Existing information on antibiotic resistance patterns from pathogens circulating among community-based patients is substantially less than from hospitalized patients on whom guidelines are often based. We therefore chose to assess the relationship between the antibiotic resistance pattern of bacteria circulating in the community and the consumption of antibiotics in the community.

Methods: Both gray literature and published scientific literature in English and other European languages was examined. Multiple regression analysis was used to analyse whether studies found a positive relationship between antibiotic consumption and resistance. A subsequent meta-analysis and meta-regression was conducted for studies for which a common effect size measure (odds ratio) could be calculated.

Results: Electronic searches identified 974 studies but only 243 studies were considered eligible for inclusion by the two independent reviewers who extracted the data. A binomial test revealed a positive relationship between antibiotic consumption and resistance ($p < .001$) but multiple regression modelling did not produce any significant predictors of study outcome. The meta-analysis generated a significant pooled odds ratio of 2.3 (95% confidence interval 2.2 to 2.5) with a meta-regression producing several significant predictors ($F(10,77) = 5.82$, $p < .01$). Countries in southern Europe produced a stronger link between consumption and resistance than other regions.

Conclusions: Using a large set of studies we found that antibiotic consumption is associated with the development of antibiotic resistance. A subsequent meta-analysis, with a subsample of the studies, generated several significant predictors. Countries in southern Europe produced a stronger link between consumption and resistance than other regions so efforts at reducing antibiotic consumption may need to be strengthened in this area. Increased consumption of antibiotics may not only produce greater resistance at the individual patient level but may also produce greater resistance at the community, country, and regional levels, which can harm individual patients.

Keywords: Antibiotic resistance, Antibiotic usage, Community-acquired infections, Meta-analysis

Antibiyotik Kullanımı ve Direnç

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

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

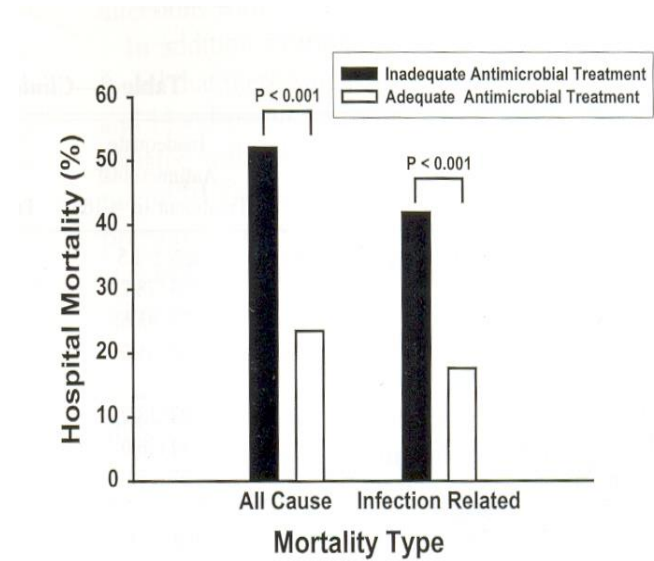
- Enfeksiyona bağlı mortalite:
Yetersiz tedavi alanlarda mortalite %42
Yeterli tedavi alanlarda mortalite %17.7
 $p < 0.001$

- 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





ELSEVIER

BIAM
British Infection Association

www.elsevierhealth.com/journals/jinf



Resistance patterns and outcomes in intensive care unit (ICU)-acquired pneumonia. Validation of European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) classification of multidrug resistant organisms

Ignacio Martin-Loeches ^{a,b}, Antonio Torres ^{c,*},
Mariano Rinaudo ^c, Silvia Terraneo ^c, Francesca de Rosa ^c,
Paula Ramirez ^d, Emili Diaz ^b, Laia Fernández-Barat ^c,
Gian Luigi Li bassì ^c, Miquel Ferrer ^c

^a St. James's Hospital, Multidisciplinary Intensive Care Research Organization (MICRO), Trinity Centre for Health Sciences, Dublin, Ireland

^b Critical Care Center, Corporacion Sanitaria Parc Taulí, CIBER Enfermedades Respiratorias, Parc Taulí, University Institute, Sabadell, Spain

^c Hospital Clinic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, CIBER Enfermedades Respiratorias, Servei de Pneumologia, Institut del Torax, Barcelona, Spain

^d Intensive Care Medicine, Hospital Universitari i Politècnic la Fe, CIBER Enfermedades Respiratorias, Valencia, Spain

Table 1 Baseline characteristics of patients on admission to the intensive care unit (ICU) according to multidrug resistant organisms (MDRO) category.

		Non-MDRO N = 82	MDRO N = 121	No microbiological confirmation N = 140	p Value
Age, mean year $\pm$ SD		60.2 17.36	64.2 14.37	64.5 12.52	0.18
Sex	Male	61 68.5%	83 72.8%	92 65.7%	0.33
	Female	28 31.5%	31 27.2%	48 34.3%	
APACHE, mean $\pm$ SD		17.08 5.99	16.19 5.76	16.61 5.67	0.55
SAPS, mean $\pm$ SD		38.94 13.51	39.38 11.25	38.86 13.92	0.91
Type of patient	Medical	60 24.9%	81 33.6%	100 41.5%	0.02
	Surgical	15 19.5%	25 32.5%	37 48.1%	
	Trauma	7 28.0%	15 60.0%	3 12.0%	
Comorbidity	Chronic heart disorders	27 25.0%	30 27.8%	51 47.2%	0.12
	Solid Cancer	14 24.1%	20 34.5%	24 41.4%	0.9
	Diabetes mellitus	19 24.7%	25 32.5%	33 42.9%	0.84
	Chronic renal failure	4 13.3%	8 26.7%	18 60.0%	0.07
	Chronic lung disease	26 23.6%	38 34.5%	46 41.8%	0.9
	Current or former smoking habit	40 22.6%	60 33.9%	77 43.5%	0.57
	Current or former alcohol	14 16.1%	38 43.7%	35 40.2%	0.07
	Previous antibiotic use	33 25.4%	38 29.2%	59 45.4%	0.18
	Previous hospital admission	21 20.8%	31 30.7%	49 48.5%	0.17
	Type of pneumonia	63 30.3%	85 40.9%	60 28.8%	0.001
	HAP	19 14.1%	36 26.7%	80 59.3%	

HAP: hospital acquired pneumonia.
VAP: ventilator associated pneumonia.
MDRO: multidrug-resistant organisms.

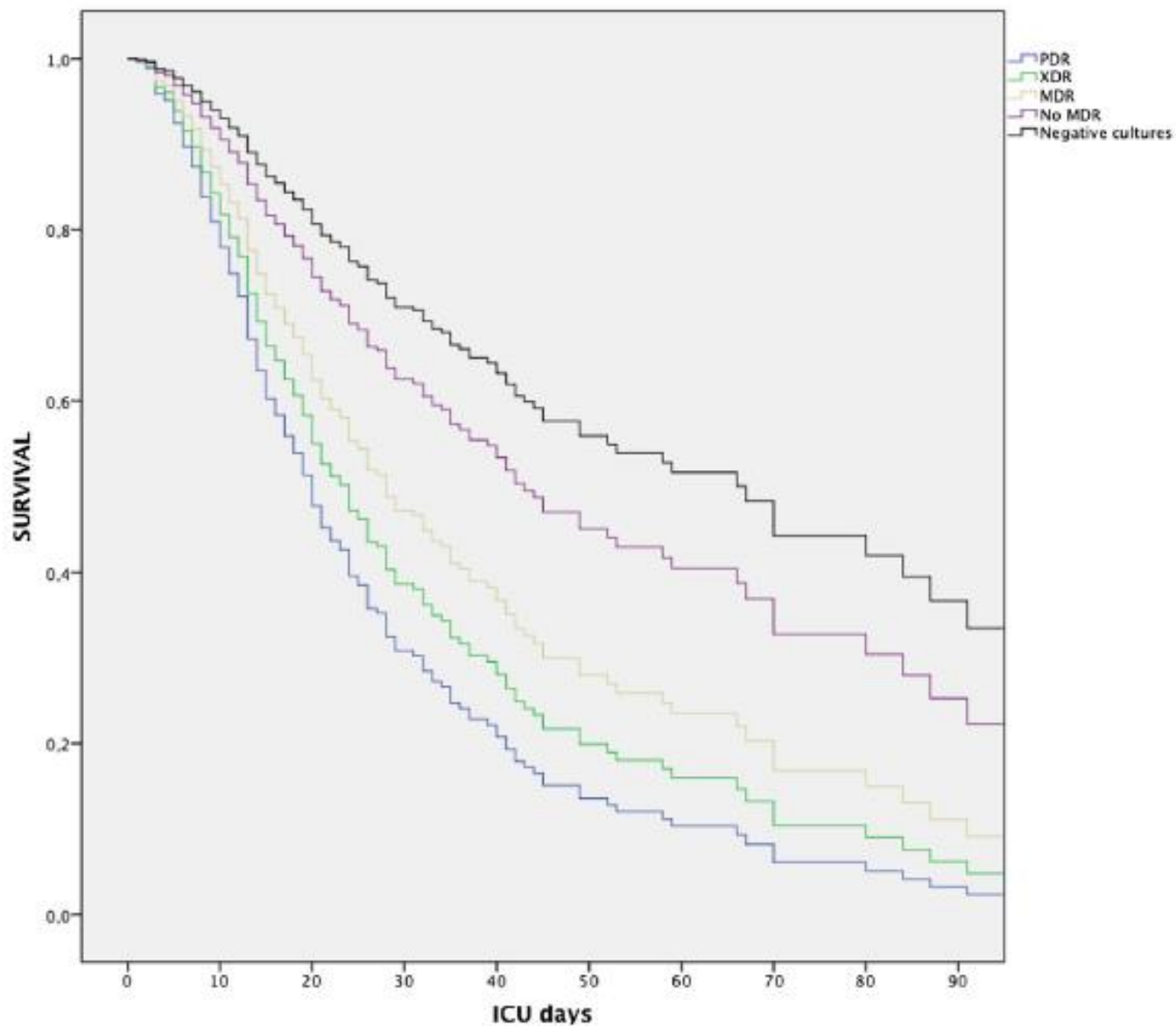


Figure 2 Kaplan Meier curves showing the proportion of patients remaining hospitalized after the onset of ICUAP attributed to no microbiological confirmation (reference), non-MDR (p 0.32), MDRs (p 0.03), XDR (p 0.08) and PDR (p 0.141) presented a significantly higher 90-day ICU mortality respectively (log rank $p = 0.03$). Pandrug-resistant bacteria (PDR), extensively drug-resistant (XDR) and single multidrug-resistant (MDRs).

RESEARCH**Open Access**

Incidence and outcome of inappropriate in-hospital empiric antibiotics for severe infection: a systematic review and meta-analysis

Kristel Marquet^{1,2*}, An Liesenborgs², Jochen Bergs³, Arthur Vleugels^{1,4} and Neree Claes^{1,5}

Abstract

Introduction: The aims of this study were to explore the incidence of in-hospital inappropriate empiric antibiotic use in patients with severe infection and to identify its relationship with patient outcomes.

Methods: Medline (from 2004 to 2014) was systematically searched by using predefined inclusion criteria. Reference lists of retrieved articles were screened for additional relevant studies. The systematic review included original articles reporting a quantitative measure of the association between the use of (in)appropriate empiric antibiotics in patients with severe in-hospital infections and their outcomes. A meta-analysis, using a random-effects model, was conducted to quantify the effect on mortality by using risk ratios.

Results: In total, 27 individual articles fulfilled the inclusion criteria. The percentage of inappropriate empiric antibiotic use ranged from 14.1% to 78.9% (Q1-Q3: 28.1% to 57.8%); 13 of 27 studies (48.1%) described an incidence of 50% or more. A meta-analysis for 30-day mortality and in-hospital mortality showed risk ratios of 0.71 (95% confidence interval 0.62 to 0.82) and 0.67 (95% confidence interval 0.56 to 0.80), respectively. Studies with outcome parameter 28-day and 60-day mortality reported significantly ($P \leq 0.02$) higher mortality rates in patients receiving inappropriate antibiotics. Two studies assessed the total costs, which were significantly higher in both studies ($P \leq 0.01$).

Conclusions: This systematic review with meta-analysis provides evidence that inappropriate use of empiric antibiotics increases 30-day and in-hospital mortality in patients with a severe infection.

Enfeksiyon Hastalıkları Pratiğı

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
- 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
- De-eskalasyon(**Daraltma**)
- 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

Mr-PCR ve PCR/Electrospray ionization-mass spectrometry(ESI-MS)

■ mr-PCR

-Özgüllüğü duyarlılığından daha iyi

Warhurst G. Health Technol Assess 2015

Dark P. Intensive Care Med 2015

Warhurst G. Intensive Care Med 2015

Dinç F. Minerva Anesthesiologica 2016

■ PCR/ESI-MS

-Duyarlılık daha iyi görünüyor

Jordana-Lluch E. PLOSone 2015

Vincent JL. Crit Care Med 2015

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 ± 8.1 gün- 8.6 ± 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

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'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

YBÜ'de Bilgisayar Destekli Antibiyotik Tedavisi

- 1316 YBÜ hastası, 2006-2010
- Klavuzun manuel kullanımı ile bilgisayara aktarılması sonrası dönemin karşılaştırılması
- YBÜ'de kalış sırasında klavuza uyulan günlerin oranı
- YBÜ'de antibiyotiksiz gün sayısı ve mortalite
- Klavuza uyum %61'den %92'ye ulaşmış

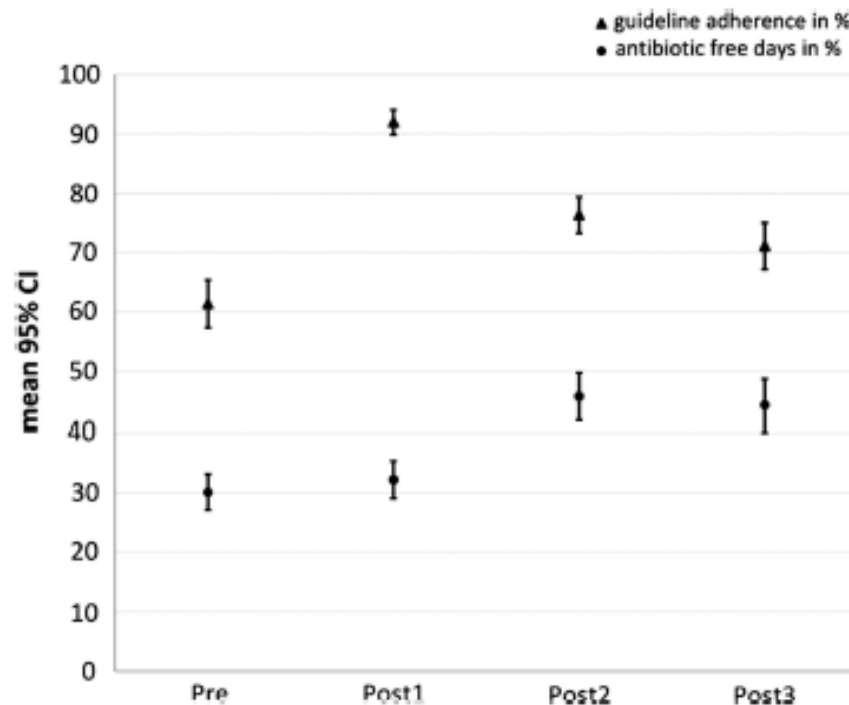


Figure 2 Adherence to guideline and percentage of antibiotic free days over study periods. MSSA, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; *S. epidermidis* *Staphylococcus epidermidis*.

Table 3 Secondary end points

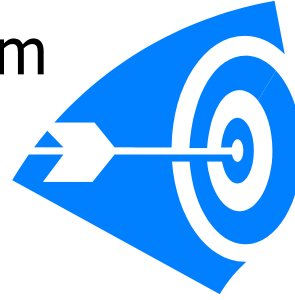
Characteristics	Pre N=328 (24.9%)	Post1 N=311 (23.6%)	Post2 N=384 (29.2%)	Post3 N=293 22.3(%)	p Value
Length of ICU stay (days)	9.2±10.7	9.1±9.6	9.9±12.1	11.3±12.2	<0.01
Mortality (%)	34 (10.4%)	34 (10.9%)	32 (8.3%)	26 (8.9%)	0.624
Antibiotic-free days (%)	30±27	32±28	46±39	44±38	<0.01

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

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

De-eskalasyon: Meta-analiz

- De-eskalasyonun tanımı
 - Spektrumun daraltılması
 - Antibiyotik sayısının azaltılması
 - Tedavi süresinin kısaltılması ya da tedavinin kesilmesi
- De-eskalasyonu etkileyen faktörler
- Prognoz
 - Mortalitede azalma?
 - Antibiyotik tedavi sürelerinde azalma?

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 Kan Dolaşımı Enfeksiyonları

- *S.aureus* $\geq$ 14 gün
- GNB 7-14 gün
- KNS 5-7 gün

Mermel LA et al. Clin Infect Dis 2009

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
 - PaO₂/FiO₂>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 ≥ 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

Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial



Evelien de Jong, Jos A van Oers, Albertus Beishuizen, Piet Vos, Wytze J Vermeijden, Lenneke E Haas, Bert G Loef, Tom Dormans, Gertrude C van Melsen, Yvette C Kluiters, Hans Kemperman, Maarten J van den Elsen, Jeroen A Schouten, Jörn O Streefkerk, Hans G Krabbe, Hans Kieft, Georg H Kluge, Veerle C van Dam, Joost van Pelt, Laura Bormans, Martine Bokelman Otten, Auke C Reidinga, Henrik Endeman, Jos W Twisk, Ewoudt M W van de Garde, Anne Marie G A de Smet, Jozef Kesecioglu, Armand R Girbes, Maarten W Nijsten, Dylan W de Lange

Summary

Background In critically ill patients, antibiotic therapy is of great importance but long duration of treatment is associated with the development of antimicrobial resistance. Procalcitonin is a marker used to guide antibacterial therapy and reduce its duration, but data about safety of this reduction are scarce. We assessed the efficacy and safety of procalcitonin-guided antibiotic treatment in patients in intensive care units (ICUs) in a health-care system with a comparatively low use of antibiotics.

Methods We did a prospective, multicentre, randomised, controlled, open-label intervention trial in 15 hospitals in the Netherlands. Critically ill patients aged at least 18 years, admitted to the ICU, and who received their first dose of antibiotics no longer than 24 h before inclusion in the study for an assumed or proven infection were eligible to participate. Patients who received antibiotics for presumed infection were randomly assigned (1:1), using a computer-generated list, and stratified (according to treatment centre, whether infection was acquired before or during ICU stay, and dependent on severity of infection [ie, sepsis, severe sepsis, or septic shock]) to receive either procalcitonin-guided or standard-of-care antibiotic discontinuation. Both patients and investigators were aware of group assignment. In the procalcitonin-guided group, a non-binding advice to discontinue antibiotics was provided if procalcitonin concentration had decreased by 80% or more of its peak value or to 0.5 µg/L or lower. In the standard-of-care group, patients were treated according to local antibiotic protocols. Primary endpoints were antibiotic daily defined doses and duration of antibiotic treatment. All analyses were done by intention to treat. Mortality analyses were completed for all patients (intention to treat) and for patients in whom antibiotics were stopped while being on the ICU (per-protocol analysis). Safety endpoints were reinstitution of antibiotics and recurrent inflammation measured by C-reactive protein concentrations and they were measured in the population adhering to the stopping rules (per-protocol analysis). The study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT01139489, and was completed in August, 2014.

Lancet Infect Dis 2016

Published Online

February 23, 2016

[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00053-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00053-0)

See Online/Comment

[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00064-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00064-5)

VU University Medical Center, Amsterdam, Netherlands (E de Jong MD, A Beishuizen MD, Prof J W Twisk PhD, Prof A R Girbes MD); Elisabeth Tweesteden Hospital, Tilburg, Netherlands (J A van Oers MD, P Vos RN, Y C Kluiters PhD); Medisch Spectrum Twente, Enschede, Netherlands (A Beishuizen, W J Vermeijden MD, H G Krabbe PhD); Diaconessen Hospital, Utrecht, Netherlands (L E Haas MD); Martini Hospital, Groningen, Netherlands (B G Loef MD, A C Reidinga MD); Atrium Hospital, Maastricht

	Procalcitonin-guided group (n=761)	Standard-of-care group (n=785)	Between-group absolute difference in means (95% CI)	p value
Antibiotic consumption (days)				
Daily defined doses in first 28 days	7.5 (4.0 to 12.8)	9.3 (5.0 to 16.5)	2.69 (1.26 to 4.12)	<0.0001
Duration of treatment	5.0 (3.0 to 9.0)	7.0 (4.0 to 11.0)	1.22 (0.65 to 1.78)	<0.0001
Antibiotic-free days in first 28 days	7.0 (0.0 to 14.5)	5.0 (0 to 13.0)	1.31 (0.52 to 2.09)	0.0016
Mortality (%)				
28-day mortality	149 (19.6%)	196 (25.0%)	5.4% (1.2 to 9.5)	0.0122
1-year mortality	265 (34.8%)	321 (40.9%)	6.1% (1.2 to 10.9)	0.0158
Adverse events				
Reinfection	38 (5.0)	23 (2.9)	-2.1% (-4.1 to -0.1)	0.0492
Repeated course of antibiotics	175 (23.0)	173 (22.0)	-1.0% (-5.1 to 3.2)	0.67
Time (days) between stop and reinstitution of antibiotics	4.0 (2.0 to 8.0)	4.0 (2.0 to 8.0)	-0.22 (-1.31 to 0.88)	0.96
Costs				
Total cumulative costs of antibiotics	€150 082	€181 263	NA	NA
Median cumulative costs antibiotics per patient	€107 (51 to 229)	€129 (66 to 273)	€33.6 (2.5 to 64.8)	0.0006
Length of stay (days)				
On the intensive care unit	8.5 (5.0 to 17.0)	9.0 (4.0 to 17.0)	-0.21 (-0.92 to 1.60)	0.56
In hospital	22.0 (13.0 to 39.3)	22.0 (12.0 to 40.0)	0.39 (-2.69 to 3.46)	0.77

Data are median (IQR), n (%), or mean (95% CI). Between-group absolute differences were calculated using the mean values, percentage differences, and 95% CIs. NA= not applicable.

Table 2: Primary and secondary outcome measures

Prokalsitonin

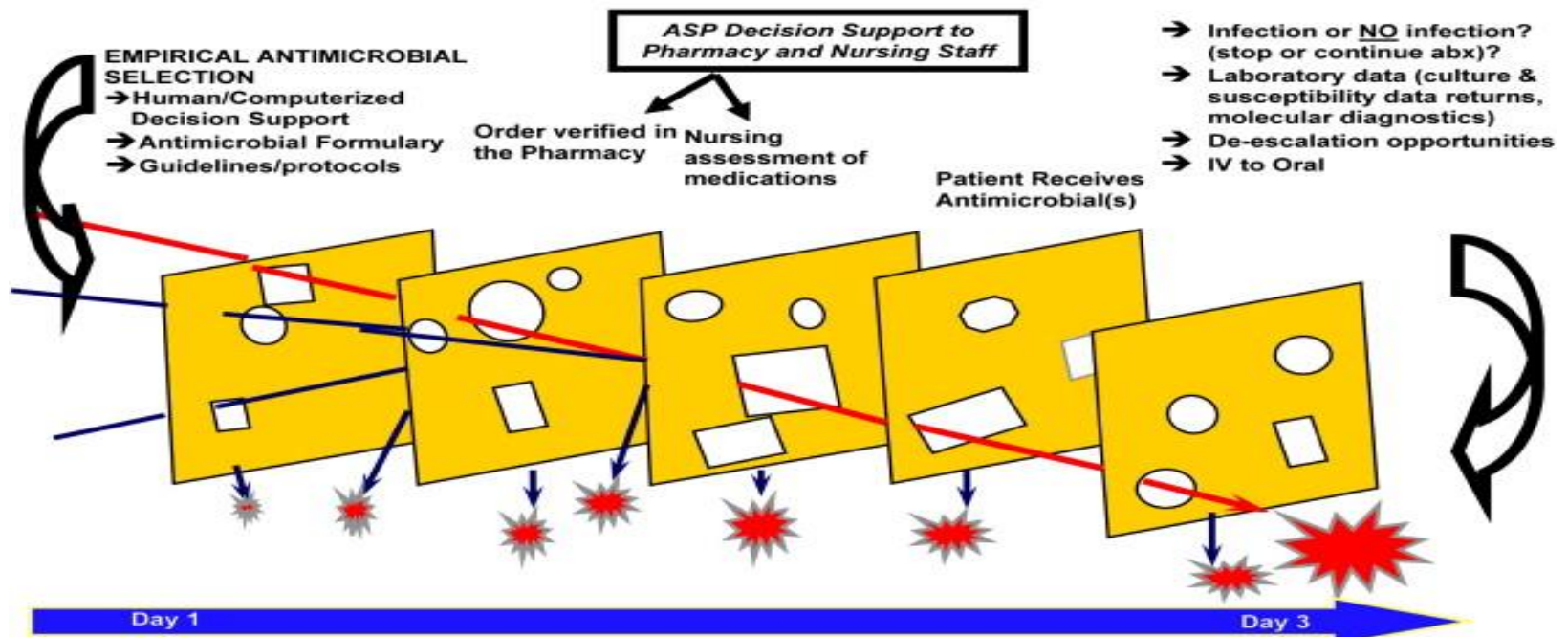
- Sepsis tanısı sonrası belirgin enfeksiyon yok ise düşük PCT ve benzeri belirteçler antibiyotiklerin kesilmesinde yardımcı olabilir(2C)

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

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

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

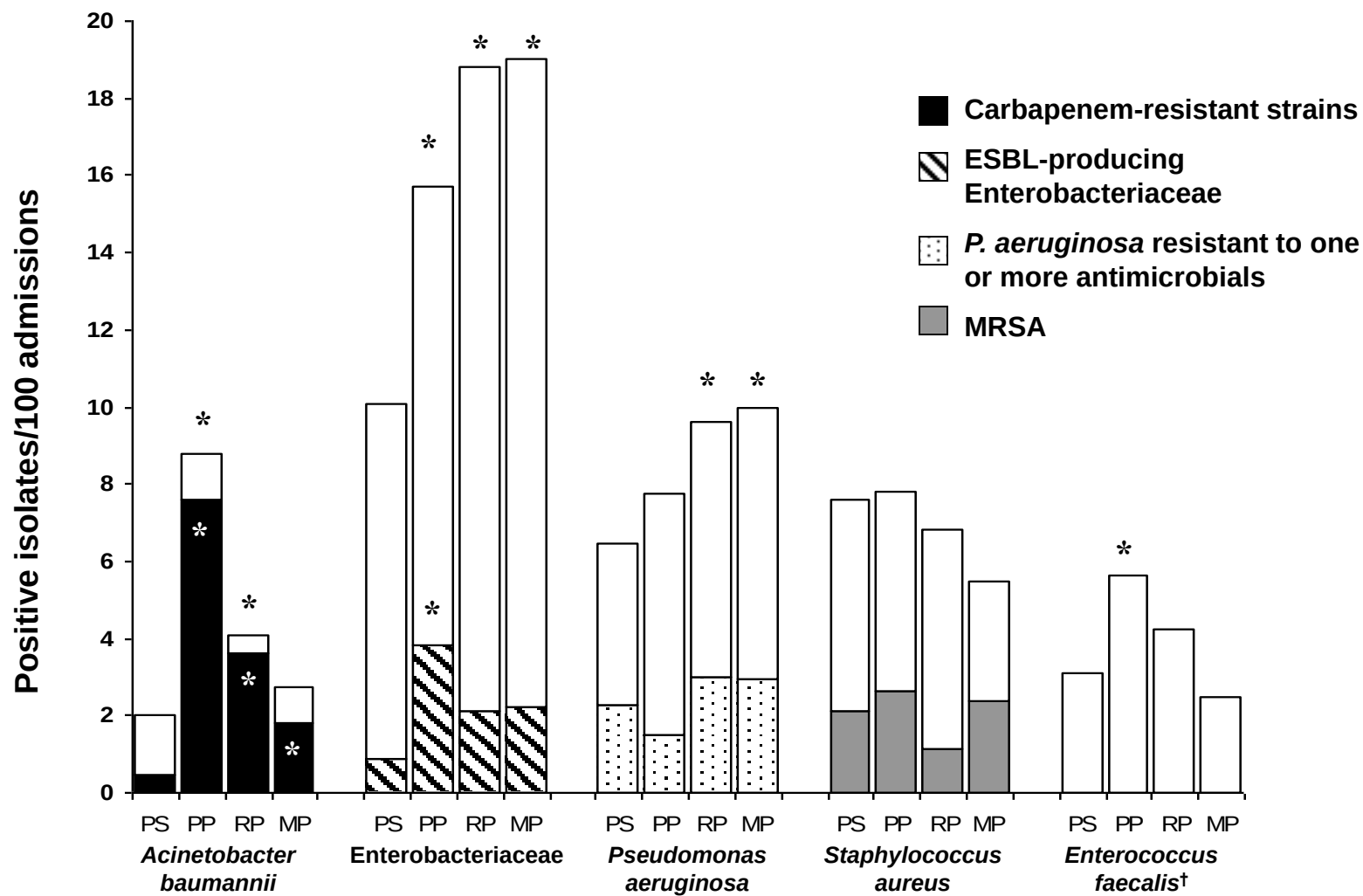
- Toplam 2677 hasta
- Peterson homojenite indeksi(AHI)
- Toplam antibiyotik kullanımı
 - Dönem 1 ve Dönem 2B benzer
 - Dönem 2A'da %61 artış($p<0.05$)
 - Dönem 3'de %18 artış($p<0.05$)

■ 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($p<0.016$)



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
- 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

Kanıtı 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)**

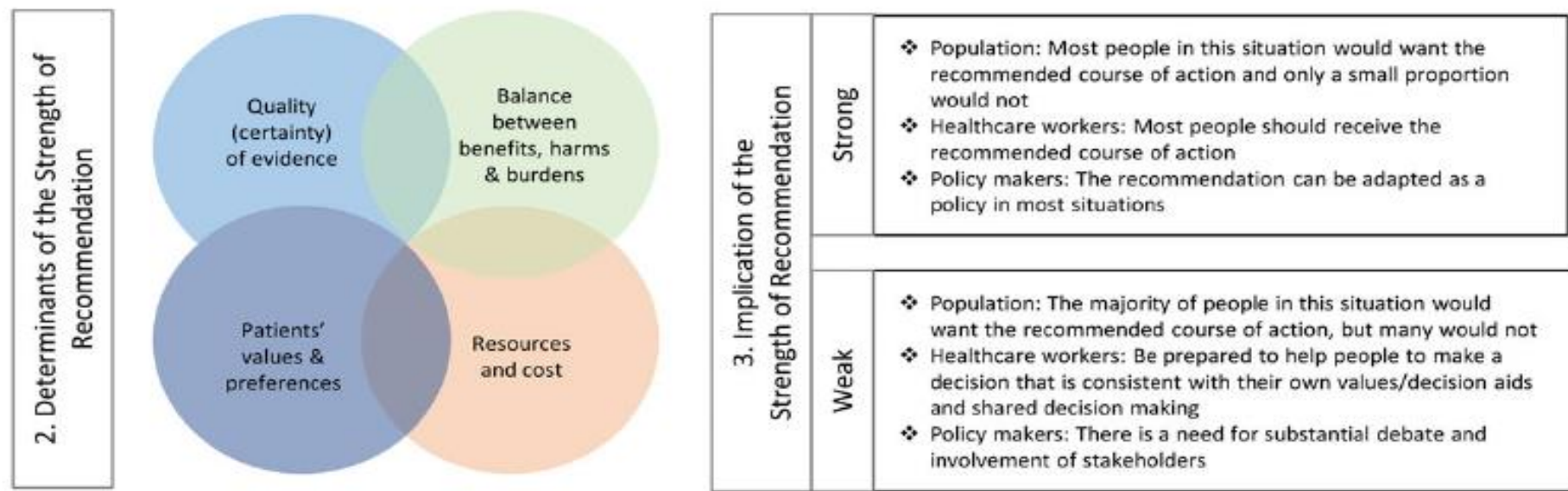
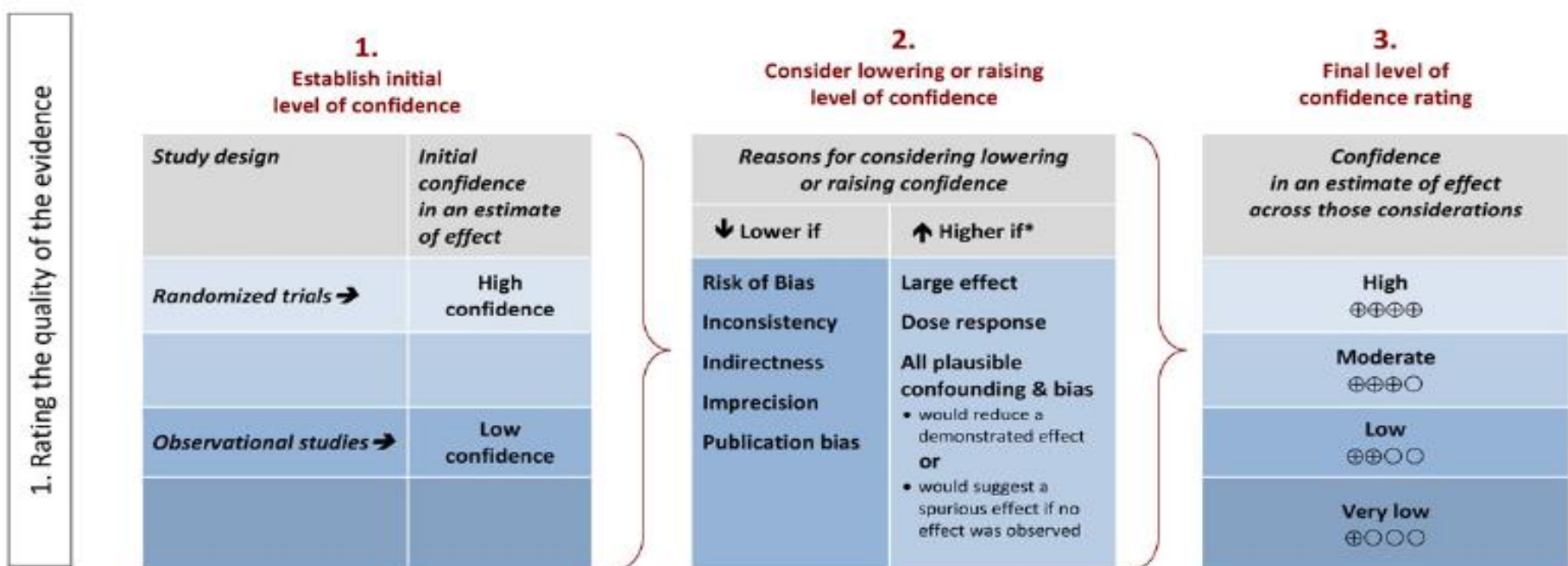


Figure 1. Approach and implications to rating the quality of evidence and strength of recommendations using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) methodology (unrestricted use of the figure granted by the US GRADE Network) [3].

2016 Klavuzu Güçlü Önerileri

- Önceden onay alınması(kısıtlama) ve/veya prospektif olarak reçetenin gözden geçirilerek geri bildirim(orta kalite kanıt)
- Aminoglikozidler için farmakokinetik izlem(orta kalite kanıt)
- Ardışık tedavi uygulaması(orta kalite kanıt)
- Tedavi sürelerinin kısaltılması(orta kalite kanıt)

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 kontrolünde başarı ?
- İyi yetişmiş İHKMU ve KMU mevcut
- Enfeksiyon konusunda eğitilmiş 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

