

**KİDOK
2016**

KLİMİK DERNEĞİ
OKULU

21-25 KASIM 2016

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Görükle Kampüsü
Holiday Inn Hotel, Bursa

Antibiyotiklerin Doğru Kullanılması ve Kontrolü

Prof. Dr. A. Çağrı Büke

**Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji**

1) Antibiyotikler doğru kullanılıyor mu?

	Öğretim Üyesi		Öğrenci	
Antibiyotik kullanımı	Grup A	Grup B	Grup A	Grup B
Ateş düşürmek için	%33	%37	%19	%33
Soğuk algınlığı	%49	%81	%83	%83
Evdeki antibiyotik	%37	%31	%18	%38
Eczacı önerisi	%18	%8	%21	%20

Int J Antimicrob Agent 2003; 21: 63.

J Infect 2005;51:135.

Grup A: Eczacılık, Diş Hekimliği

Grup B: Diğer



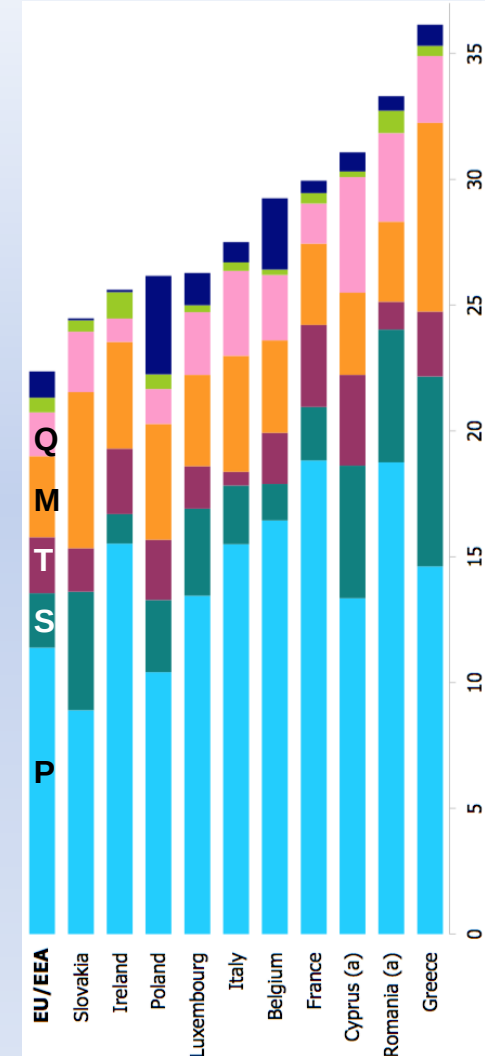
Avrupa'da **% 40** antibiyotiklerin soğuk algınlığı ve grip te etkili olduğuna inanıyor

2) Antibiyotik tüketimi artıyor mu ? (Avrupa Birliği)

Summary of the latest data on antibiotic consumption in the European Union

ESAC-Net surveillance data
November 2016

Country	2011	2012	2013	2014	2015	Trends in antimicrobial consumption, 2011–2015
EU/EEA	21.5	21.7	22.2	21.9	22.4	
Slovakia	23.8*	20.0	23.6	20.9	24.5	
Ireland	22.6	23.0	23.8	23.1	25.6	
Poland (a)	21.7†	22.9	23.6	22.8	26.2	
Luxembourg	27.8	27.7	27.7	25.8	26.3	
Italy	28.2	27.6	28.6	27.8	27.5	
Belgium	29.0	29.8	29.6	28.4	29.2	
France	28.7	29.7	30.1	29.0	29.9	
Cyprus	32.0*	29.7*	28.3*	26.1*	31.1*	
Romania	30.9*	30.4*	31.6*	31.2*	33.3*	
Greece	35.7	32.5	32.2	35.1	36.1	

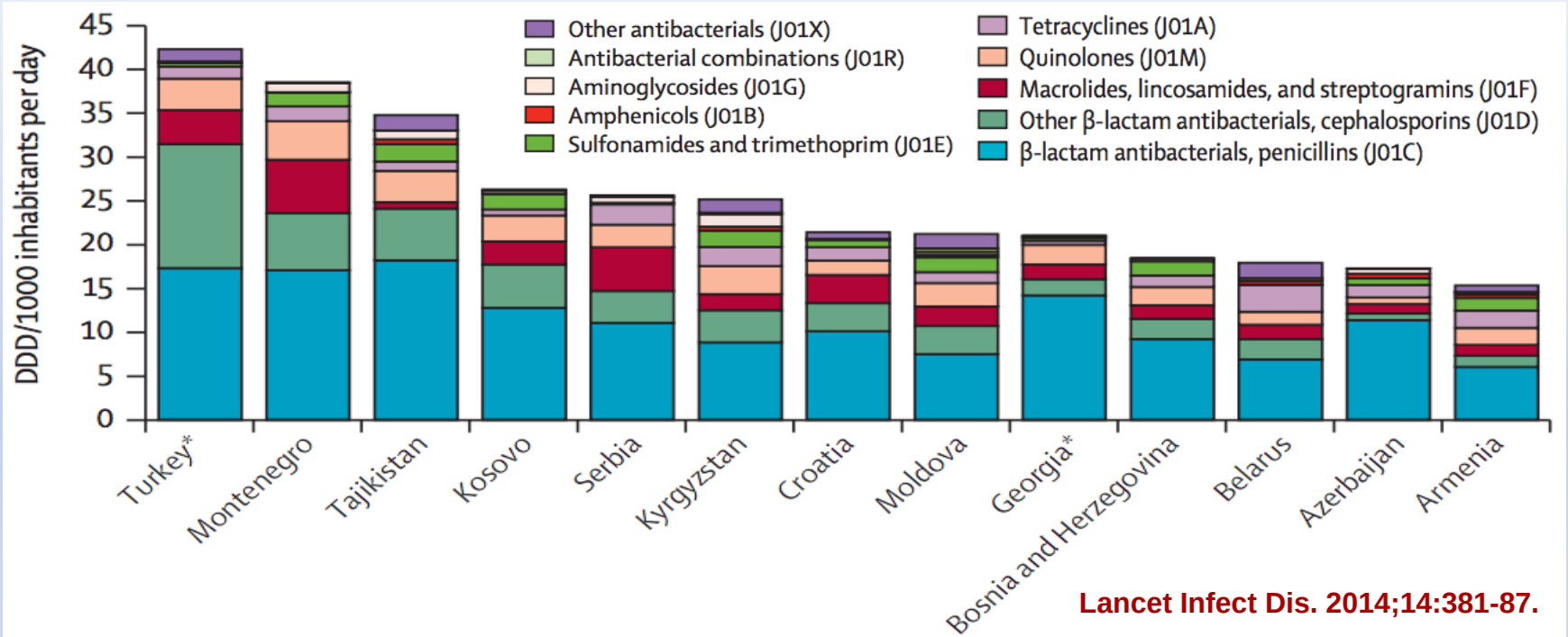


2011-2015 yılı ayaktan hastalarda antibiyotik kullanımları

2015'de en düşük kullanım Hollanda'da (10.7)

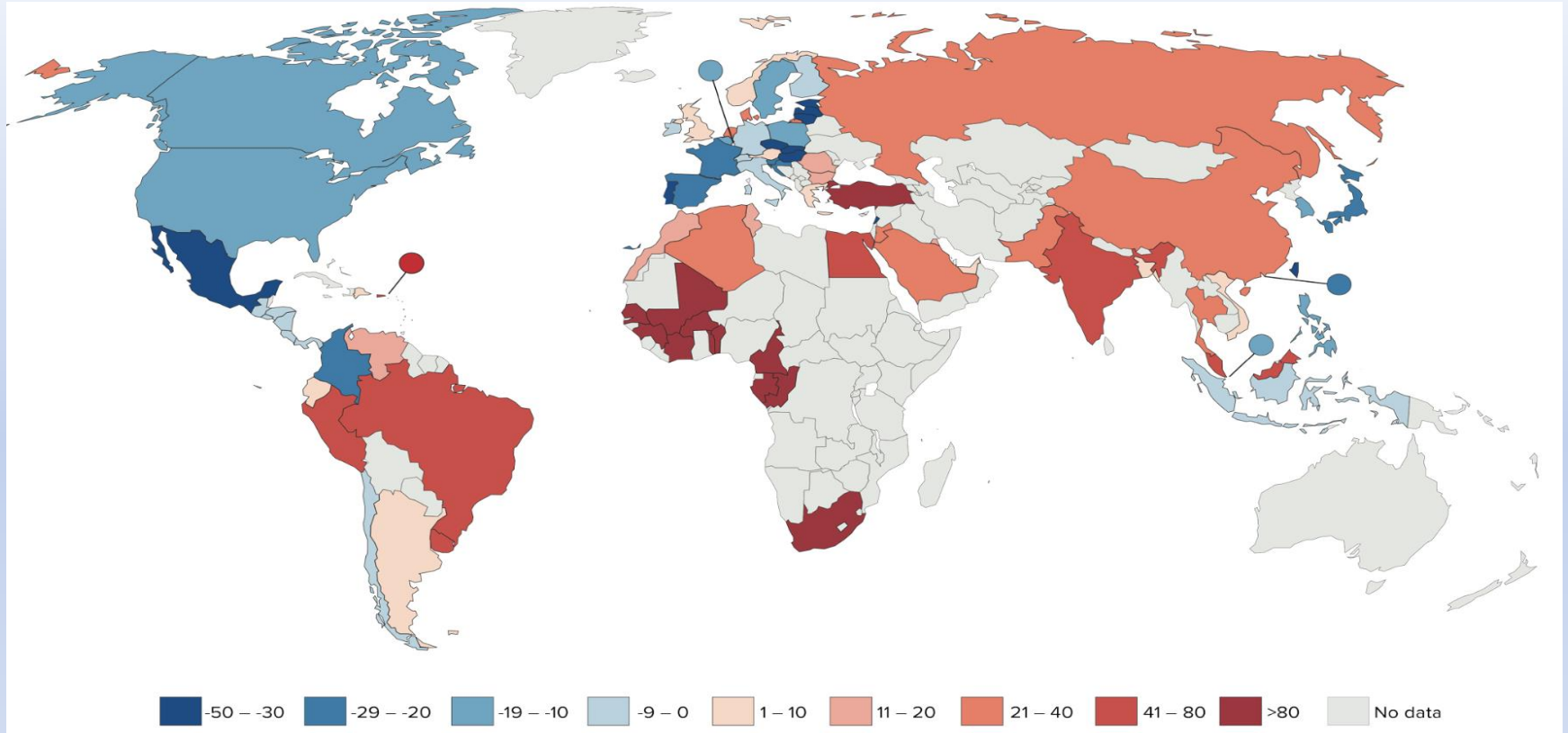
En çok kullanılan antibiyotik penisilinler

2) Antibiyotik tüketimi artıyor mu ? (Avrupa Birliği üyesi olmayan ülkeler)



- DSÖ, 2011 yılı, 13 ülke ayaktan hasta antibiyotik satış verileri
- Tanımlanmış Günlük Doz (DDD)/1000 kişi/gün
- Türkiye’de kullanım en yüksek (42.3)

2) Antibiyotik tüketimi artıyor mu ? (Dünyada)



2000 – 2014 yılları karşılaştırıldığında artış oranları;

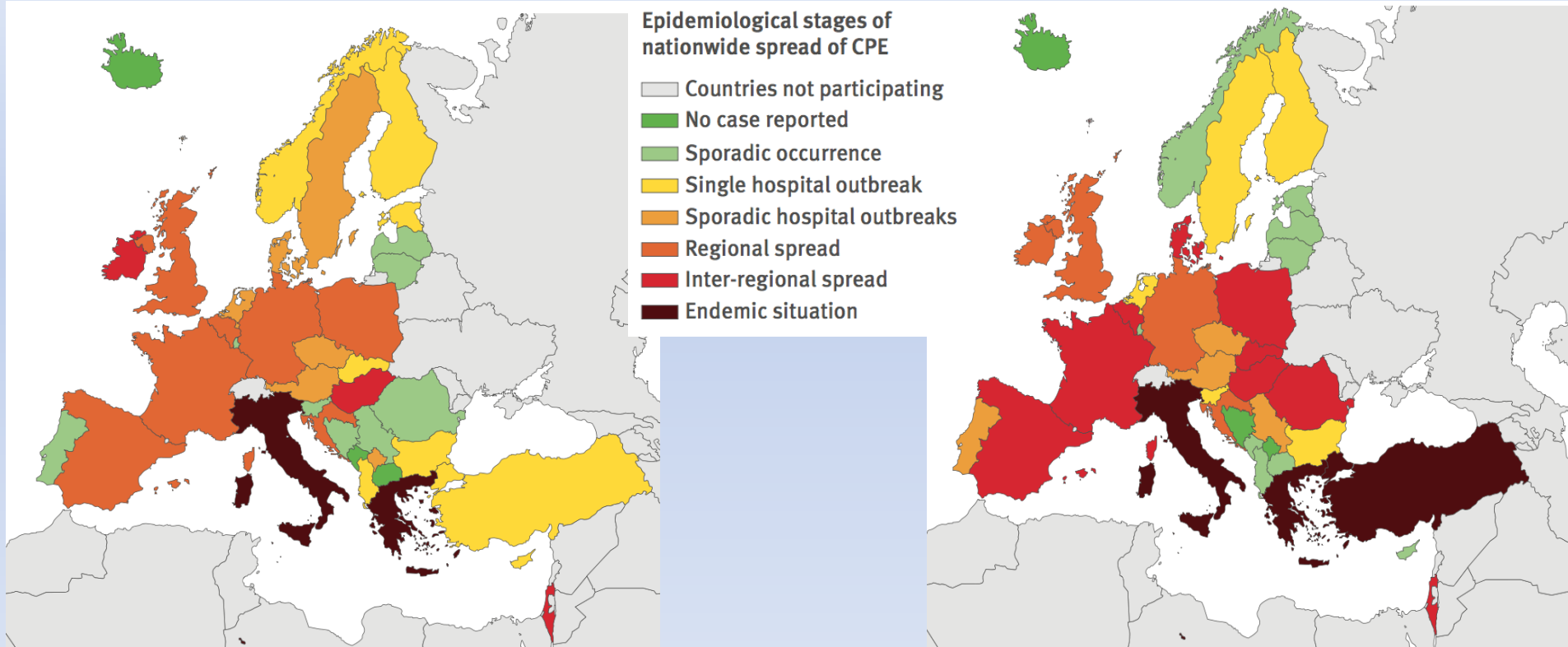
Brezilya %68; Rusya %19; Hindistan %66; Çin %37; G.Afrika %219

Türkiye’de antibiyotik tüketimi yüksek

3) Antibiyotik tüketiminde artışın sonuçları ?

Karbapenemaz salgılayan EB
2013

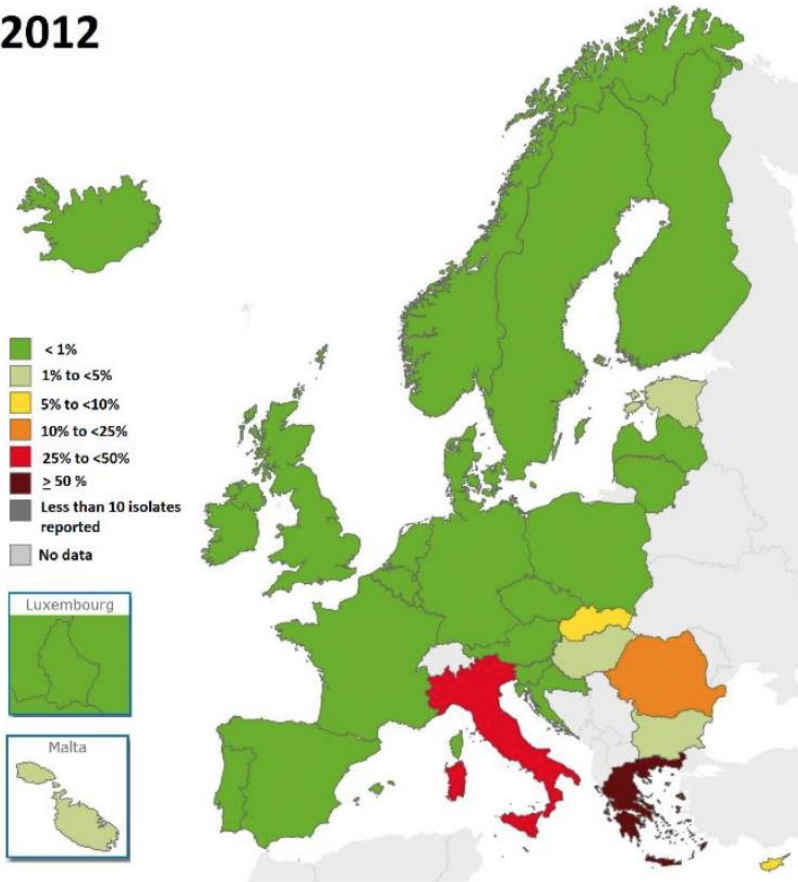
Karbapenemaz salgılayan EB
2015



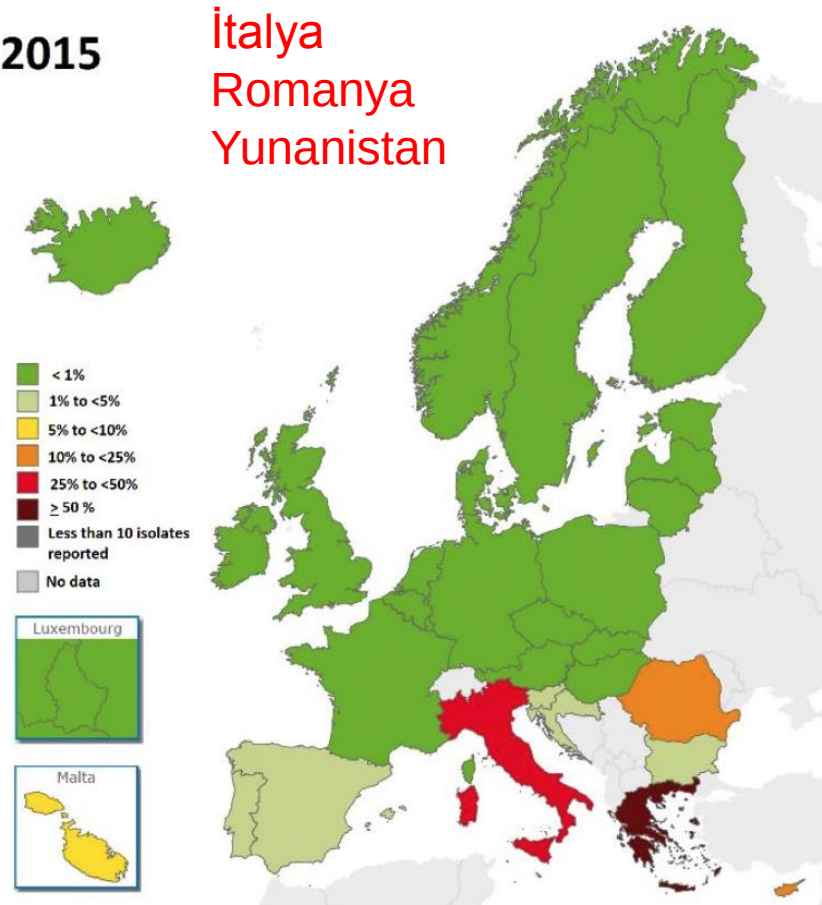
3) Antibiyotik tüketiminde artışın sonuçları ?

Figure 2. *Klebsiella pneumoniae*: percentage of invasive isolates with resistance to carbapenems, EU/EEA, 2012 (left), 2015 (right)

2012



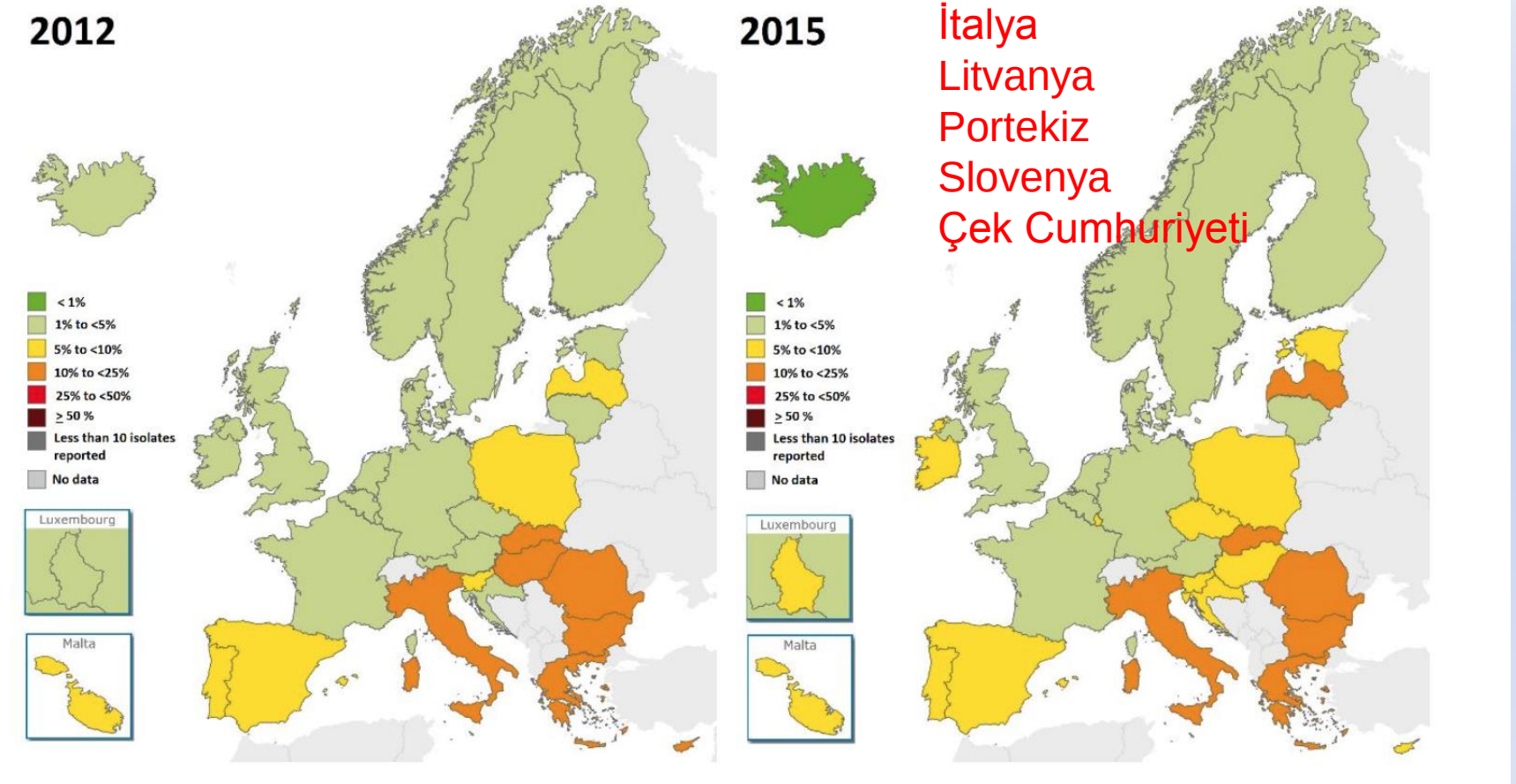
2015



İtalya
Romanya
Yunanistan

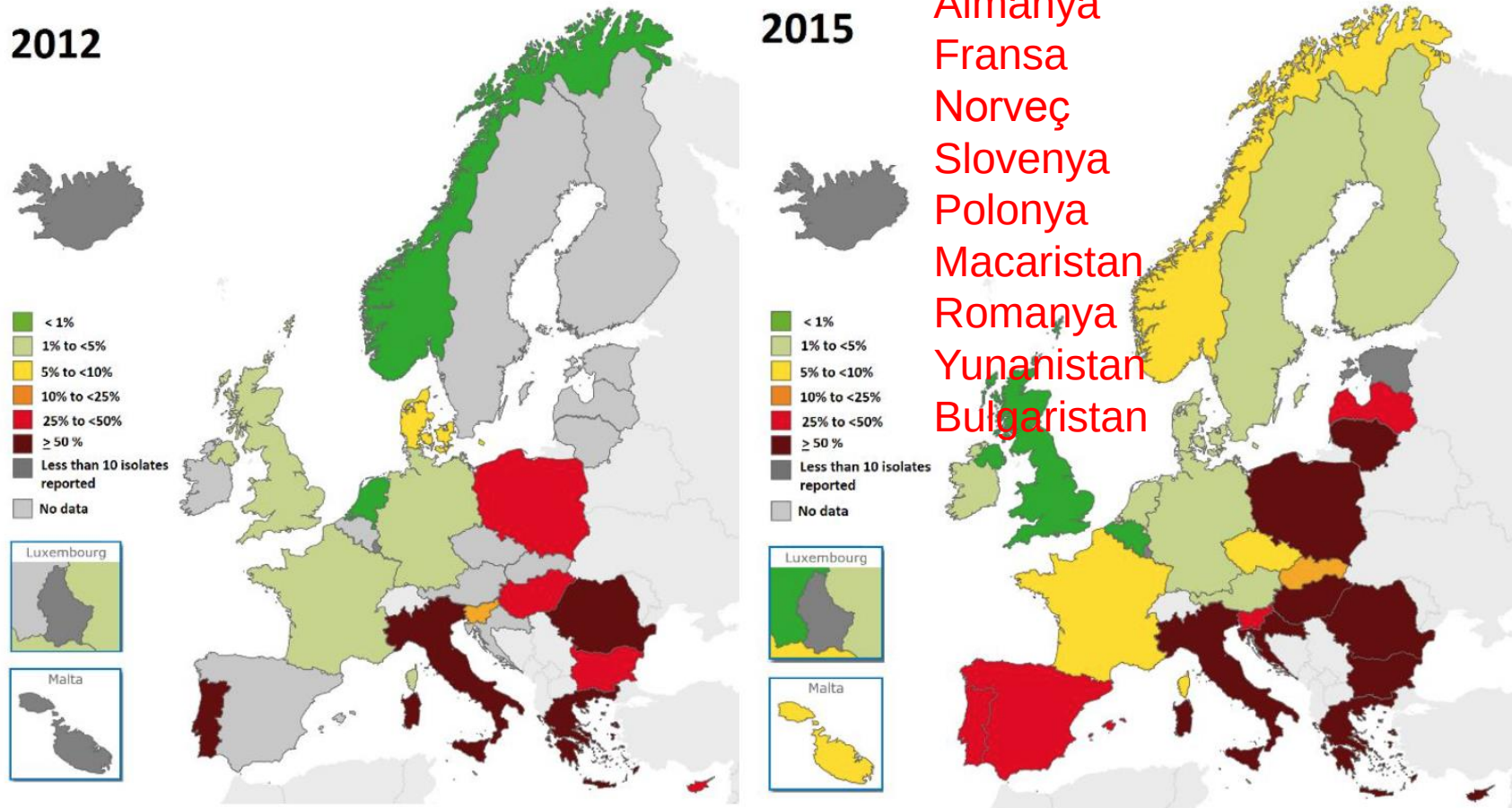
3) Antibiyotik tüketiminde artışın sonuçları ?

Figure 5. *Escherichia coli*: percentage of invasive isolates with combined resistance to third-generation cephalosporins, fluoroquinolones and aminoglycosides, EU/EEA, 2012 (left), 2015 (right)



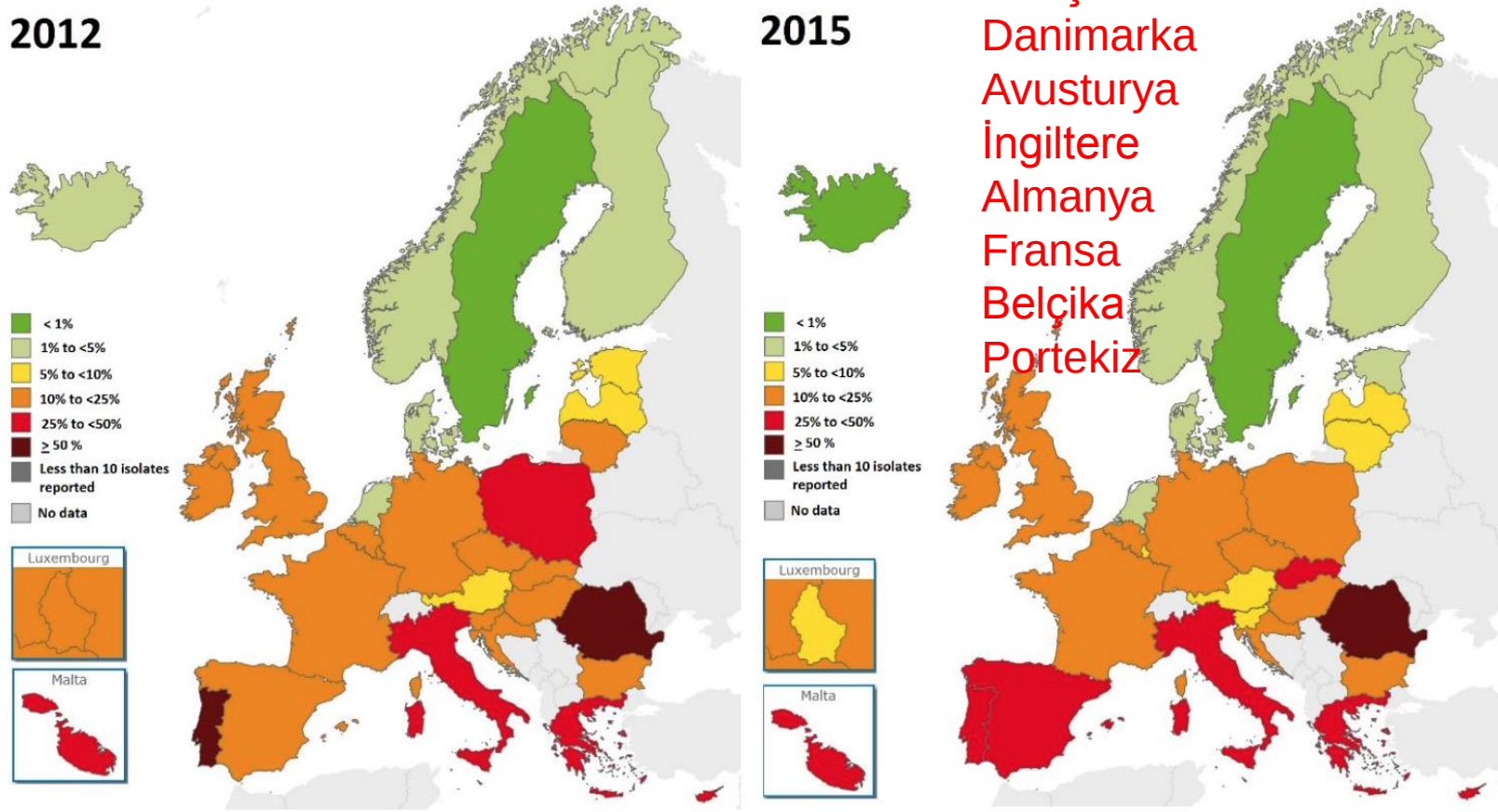
3) Antibiyotik tüketiminde artışın sonuçları ?

Figure 6. *Acinetobacter* spp: percentage of invasive isolates with combined resistance to fluoroquinolones, aminoglycosides and carbapenems, EU/EEA, 2012 (left), 2015 (right)



3) Antibiyotik tüketiminde artışın sonuçları ?

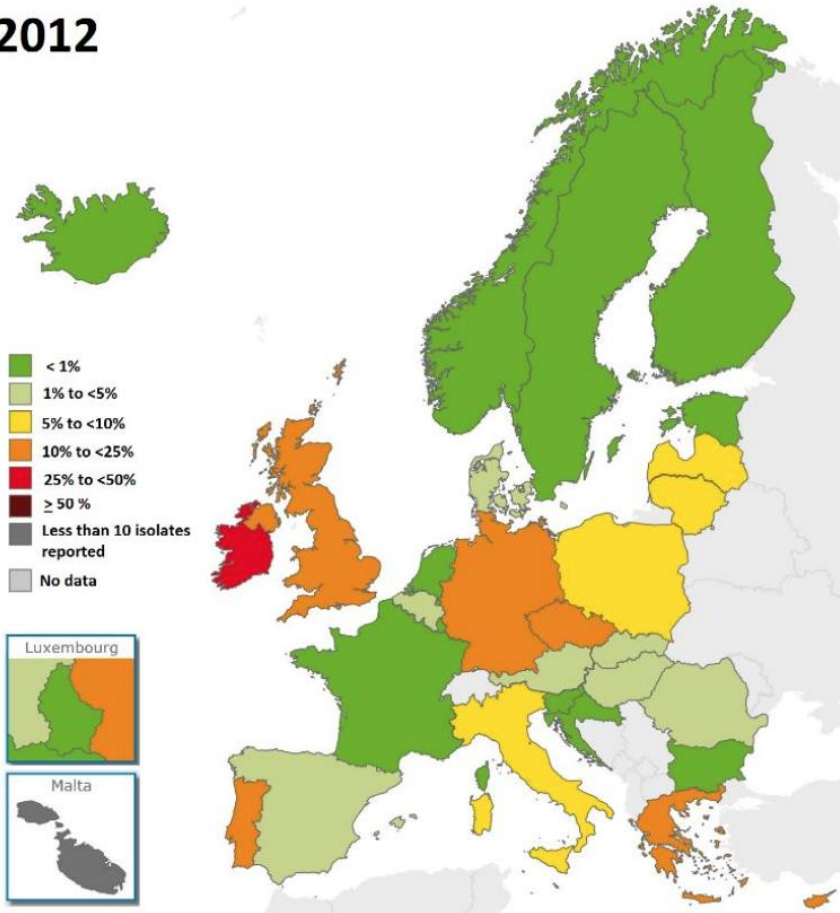
Figure 7. *Staphylococcus aureus*: percentage of invasive isolates with resistance to meticillin (MRSA), EU/EEA, 2012 (left), 2015 (right)



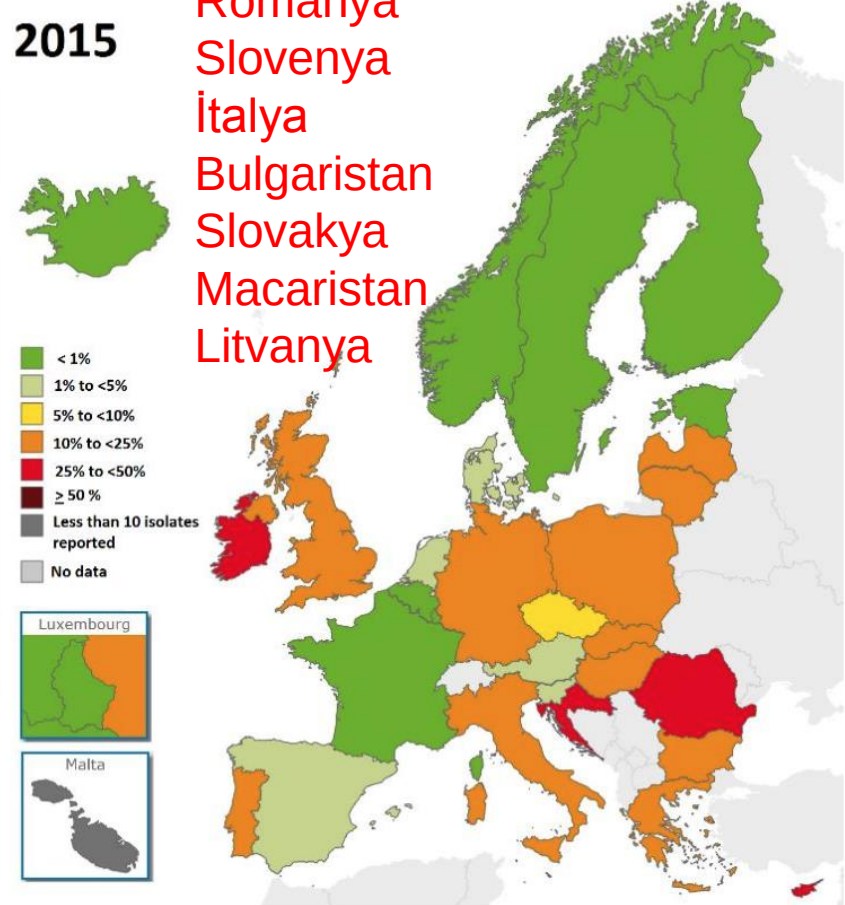
3) Antibiyotik tüketiminde artışın sonuçları ?

Figure 8. *Enterococcus faecium*: percentage of invasive isolates with resistance to vancomycin, EU/EEA, 2012 (left), 2015 (right)

2012



2015



Romanya
Slovenya
İtalya
Bulgaristan
Slovakya
Macaristan
Litvanya

4) Türkiye’de antibiyotik direncinde güncel sonuçlar ?

Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı Verileri

Yıllar	MRSA	VRE
	%	%
2008	58.9	5.4
2009	58.5	6.1
2010	53.4	11.2
2011	55.3	17.1
2012	53.8	17.1

4) Türkiye’de antibiyotik direncinde güncel sonuçlar ?

Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi

<i>Klebsiella pneumoniae</i>			
Yıllar	GSBL (%)	Karbapenem R (%)	Kolistin R (%)
2011	53.8		
2012	57.8		
2013	56	11	
2014	52	28	
2015	68	30	11

4) Türkiye’de antibiyotik direncinde güncel sonuçlar ?

Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				
Yıllar	Pip+tazo R (%)	Sefepim R (%)	Karbapenem R (%)	Kolistin R (%)
2011	22.7		21.2	
2012	25.2		22	
2013	27		33	
2014	21	15	24	
2015	30	26	32	2

4) Türkiye’de antibiyotik direncinde güncel sonuçlar ?

Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi

<i>Acinetobacter baumannii</i>			
Yıllar	Karbapenem R (%)	Kolistin R (%)	ÇİD (%)
2014	89		66
2015	89	2	

5) Dirençli bakteriler enfeksiyon sıklığını artırıyor mu?

Quantifying changes in incidences of nosocomial bacteraemia caused by antibiotic-susceptible and antibiotic-resistant pathogens

Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2009) **63**, 1064–1070

Heidi S. M. Ammerlaan^{1*}, Annet Troelstra¹, Cas L. J. J. Kruitwagen², Jan A. J. W. Kluytmans^{3,4}
and Marc J. M. Bonten^{1,2}

- 1996 – 2005 yılları arasında nozokomiyal bakteremilerin değerlendirildiği retrospektif çalışma. >48 saat yatan erişkin
- 1996-2000 ile 2001-2005 yılları karşılaştırılmış
 - 163.525 olgudan **1785'inde nozokomiyal bakteremi**
 - **Dirençli mo ile gelişen NB'lerde %26.1 artış (Duyarlılarda %3)**
 - *Enterococcus* spp. %8.7, *P.aeruginosa* %3.5, Enterobacteriaceae %2.6

5) Dirençli bakteriler enfeksiyon sıklığını artırıyor mu?

Secular Trends in Nosocomial Bloodstream Infections: Antibiotic-Resistant Bacteria Increase the Total Burden of Infection

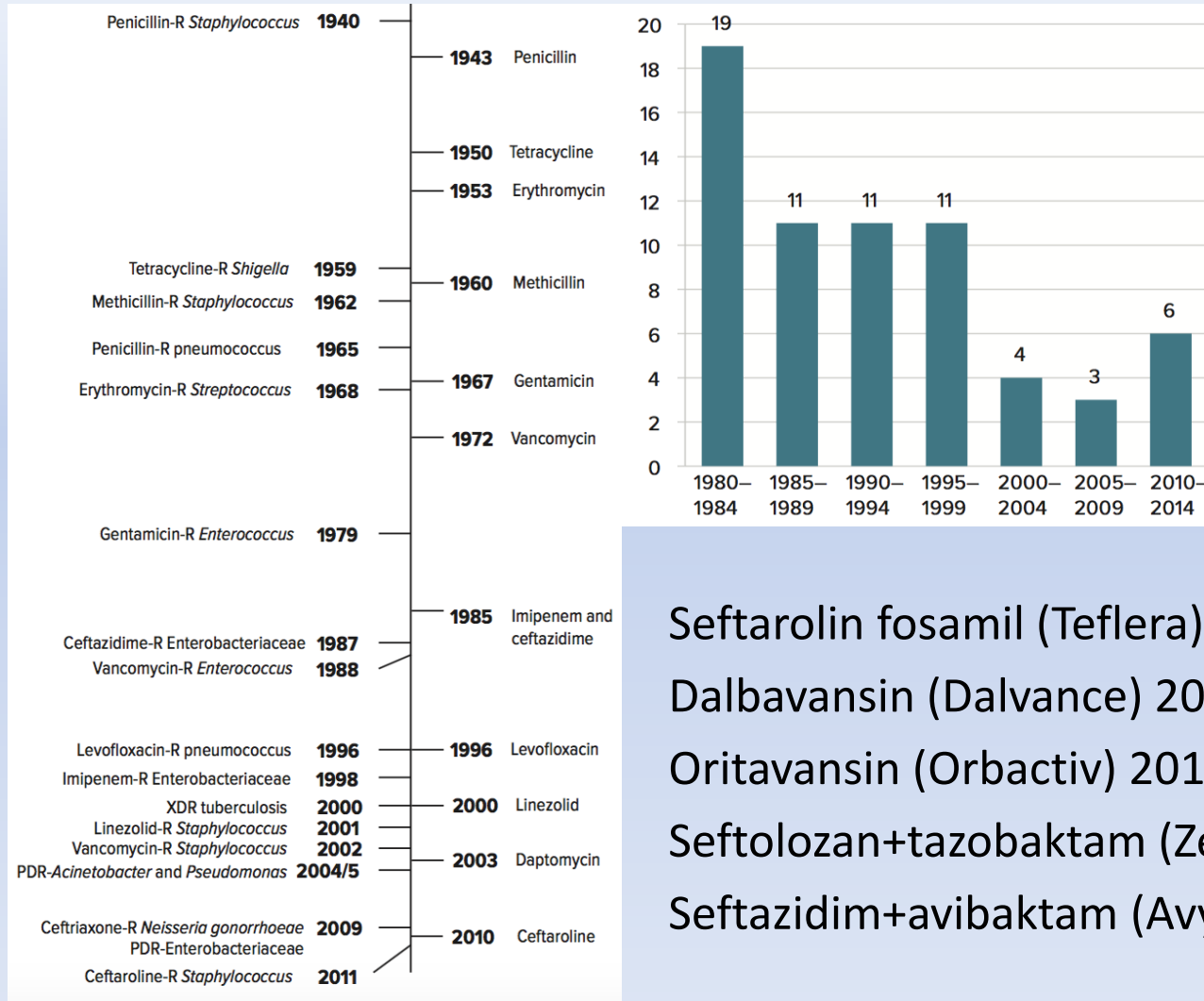
Clinical Infectious Diseases 2013;56(6):798–805

H. S. M. Ammerlaan,

- 1998 – 2007 yılları arasında nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonları izlenmiş
- Toplam 33.130 NKDE , 7 ABR endemik hastane ve 7 ABR non-endemik hastane’de yıllık incelenmiş

	Endemik H.	Non endemik H.
MRSA yıllık artış	% 10	% 22
Diğer R mo yıllık artış	% 22	% 5

6) Dirençli enfeksiyonlar yeni antibiyotikler ile tedavi edilebilir mi ?



Seftarolin fosamil (Teflera) 2010; KDYDE + B. PNM
Dalbavansin (Dalvance) 2014; AB. DYDE
Oritavansin (Orbactiv) 2014; AB. DYDE
Seftolozan+tazobaktam (Zerbexa) 2014; KİAE + İYE
Seftazidim+avibaktam (Avycas) 2015; KİAE + İYE

7) Dirençli bakteri enfeksiyonları ile prognoz ?

Deaths Attributable to Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Infections

Matthew E. Falagas,¹ Giannoula S. Tansarli,¹ Drosos E. Karageorgopoulos,¹
and Konstantinos Z. Vardakas¹

Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • Vol. 20, No. 7, July 2014

- Metaanaliz, CRE ile CSE arasında mortalitede fark var mı?
- Literatürdeki 364 çalışmadan 9'u dahil edilmiş
- Değerlendirilen olgu sayısı 985
- CSE ile karşılaştırıldığında mortalite CRE enfeksiyonunda daha yüksek (RR:2.05, %95 CI 1.56-2.69) **[6 çalışma 718 hasta]**
- CRE ile CSE enfeksiyonları arasında mortalite açısından fark saptanmamış **[3 çalışma 267 hasta]**

7) Günümüzde ve gelecekte dirençli bakteriler ile enfeksiyon hastalıklarında durum ?

Amerika Birleşik Devletleri

MDR enfeksiyonu

- 2.050.000/yıl olgu sayısı
- 23.000/yıl ölen olgu
- > 20 milyar \$ direkt+endirekt

Avrupa

MDR enfeksiyonu

- 25.000/yıl ölen olgu
- Ek 1.5 milyar € maliyet

Önlem alınmaz ise 2050 yılında

- 300 milyon/yıl kişi MDR enfeksiyonu
- 10 milyon/yıl kişi MDR ölüm
- 100 trilyon \$ ek maliyet

Asya	4.730.000
Afrika	4.150.000
Avrupa	390.000
G.Amerika	392.000
K.Amerika	317.000
Avustralya	22.000

8) Antibiyotikleri doğru nasıl kullanalım ?

Antibiyotik kullanmaya gerek var mı ?

- Ateş yüksekliği antibiyotik kullanmak için bir endikasyon değildir
 - İyi bir anamnez
 - Fizik muayene bulguları
 - Rutin laboratuvar incelemeleri
 - Özgül laboratuvar incelemeleri



Mikroorganizma identifikasyonu

Enfeksiyon etkeni mikroorganizma saptandı mı?

Enfeksiyon alanından uygun örnek alınmalı

- Gram boyalı preparat incelemesi

- Steril vücut sıvıları

- Antijen/ antikor saptanmasında kullanılan immünolojik yöntemler

- ELISA, Lateks aglütinasyon, EİA, DFA vb.

- Moleküler yöntemler

- PZR

- Bakteriyolojik kültür → Antimikrobiyal tedavi öncesi örnek

Enfeksiyon etkeni mikroorganizma saptandı mı ?

- Mass spektrometri teknikleri
- Amplifikasyon testleri
- Mikroarray analizleri
- Nanoteknolojik yöntemler

Etken mikroorganizmanın antibiyotik duyarlılık sonucu belirlendi mi ?

- Disk diffüzyon yöntemi
 - E-test
 - MİK
 - MBK
-
- Antibiyotik duyarlılık sonuçları bölgeden bölgeye, hastaneden hastaneye hatta aynı hastanenin farklı ünitelerinde izole edilen mikroorganizmalarda bile farklılık gösterebilir
 - Antibiyotik duyarlılık sonucu elde edilmelidir

Antibiyotięe başlamak için antibiyotik duyarlılık sonucunu bekleyelim mi ?

Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department* (Crit Care Med 2010; 38:1045–1053)

David F. Gaieski, MD; Mark E. Mikkelsen, MD, MSCE; Roger A. Band, MD; Jesse M. Pines, MD, MBA, MSCE; Richard Massone, MD; Frances F. Furia, MD; Frances S. Shofer, PhD; Munish Goyal, MD

- 261 ağır sepsis ve septik çok tanılı olgu
- Yaş ortalaması 59 ± 16 ; %41’i kadın
- Uygun antimikrobiyal tedaviye ≤ 1 saat bařlanan olgularda mortalite %25 (> 1 saat, bařlangıç AB tedavi uygun deęil ise mortalite %38.5, $P=.03$)

Erken bařlanan ve uygun seçilen AB tedavi ile mortalite anlamlı daha az

Ampirik antibiyotik seçimi nasıl yapalım ?

- Enfeksiyon alanı belirlenmeli
- Olası mikroorganizmalar göz önünde bulundurulmalı
- Olası antibiyotik duyarlılık sonuçları göz önüne alınmalı
- Konak faktörleri göz önünde tutulmalı
- Söz konusu enfeksiyon alanına penetrasyonu en iyi olan antibiyotik tercih edilmeli
- Kombine antibiyotik tedavisine gereksinim olup olmadığı değerlendirilmeli

Antibiyotik tedavisinde göz önünde bulundurulması gereken konak faktörleri ?

Yaş

1. Gastrik asid; yaş ilerledikçe azalır

- 40 – 49 y gastrik aklorhidri %16
- 60 y ve üzeri gastrik aklorhidri %36
- Beta laktam grubu antibiyotiklerin serum düzeyleri artar
- Toksik etki riski artar

Antibiyotik tedavisinde göz önünde bulundurulması gereken konak faktörleri ?

Yaş

2. Böbrek fonksiyonları

- Yaşlılarda serum üre ve kreatinin değerleri normal bile olsa kreatinin klirensi azalabilir
- Beta laktam grubu antibiyotikler (penisilinler, sefalosporinler karbapenemler, glikopeptidler) ve aminoglikozidler dikkatle kullanılmalı
 - Nörotoksik reaksiyon (myoklonus, konvülzyon, koma)
 - Reversibl nötropeni
 - Ototoksisite

Antibiyotik tedavisinde göz önünde bulundurulması gereken konak faktörleri ?

Yaş

3. Karaciğer fonksiyonları

- Yaş ilerledikçe bazı ilaçlara bağlı hepatotoksisite riski artar
 - INH; 20 – 34 y %0.3; 50 yaş ve üzeri %2.5

4. Hipersensitivite reaksiyonu

- Yaş ilerledikçe gelişme riski daha yüksektir

Antibiyotik tedavisinde göz önünde bulundurulması gereken konak faktörleri ?

Genetik ve metabolik anormallikler

- N asetil transferaz 2 (-)
- Sitokrom P 450 CYP 2E1 (-) INH alanlarda hepatotoksisite
- Glutatyon 5 transferaz (-)

- Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği olanlarda sulfonamidler, antimalaryal ilaçlar ve nitrofurantoin kullanımı ile hemoliz gelişir

Antibiyotik tedavisinde göz önünde bulundurulması gereken konak faktörleri ?

Genetik ve metabolik anormallikler

- Diyabetli olgularda;
 - Sülfonamidler; hipoglisemi gelişimine neden olabilir
 - Florokinolonlar; hipoglisemi / hiperglisemi'ye yol açabilirler
 - Florokinolonlar; tendon rüptürü bildirilmiştir

Antibiyotik tedavisinde göz önünde bulundurulması gereken konak faktörleri ?

Hamilelik

- Hemen tüm antimikrobiyal ilaçlar plasentaya değişik düzeylerde ulaşırlar
- Güvenle kullanılabilecek antibiyotikler; ampisilin, amoksisilin sefalosporinler, eritromisin, INH, rifampisin, etambutol, nitrofurantoin, kloramfenikol
- Teratojen etkili antibiyotikler; TMP-SMX (3.tri), metronidazol (1. tri), tetrasiklinler
- Toksik etki; aminoglikozidler (fetüste 8. sinir toksisitesi), florokinolonlar (kıkırdak doku harabiyeti*)

Antibiyotik tedavisinde göz önünde bulundurulması gereken konak faktörleri ?

Böbrek yetmezliği

- Aminoglikozidlerin serum konsantrasyonu artar
- Nörotoksik reaksiyon görülebilir
- Solunum arresti ve ölüm
- Beta laktam, glikopeptid, aminoglikozid doz ayarlanmalıdır
- Cockcroft-Gault formülü

Erkeklerde

$$\text{KrKl: } \frac{(140 - \text{yaş}) \times \text{kilo}}{72 \times \text{Kreatinin}}$$

Kadınlarda

$$\frac{(140 - \text{yaş}) \times \text{kilo}}{72 \times \text{Kreatinin}} \times 0.85$$

Antibiyotik tedavisinde göz önünde bulundurulması gereken konak faktörleri ?

Böbrek yetmezliğinde doz ayarlanmasına gereksinim olmayan antibiyotikler

- Sefalosporinler: Sefaperazon, seftriakson
- Makrolidler: Eritromisin, klaritromisin, azitromisin
- Tetrasiklinler: Doksisisiklin, tigesiklin, minosiklin
- Florokinolonlar: Moksifloksasin
- Diğer: Klindamisin, rifampin, kloramfenikol

Antibiyotik tedavisinde göz önünde bulundurulması gereken konak faktörleri ?

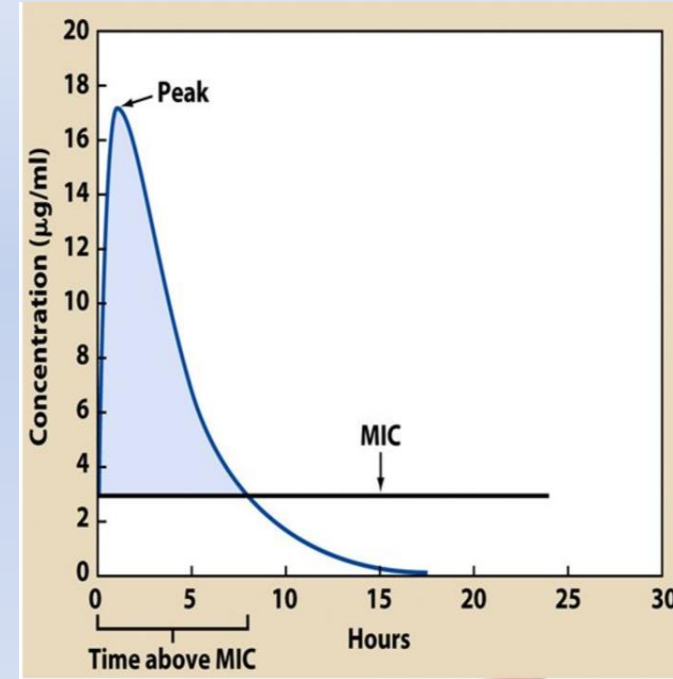
Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliğinde doz azaltılması ya da dikkatle kullanılması gereken antibiyotikler

- Rifampin
- Klindamisin
- Kloramfenikol
- Metronidazol
- Bazı sefalosporinler (seftriakson, sefaperazon)
- Sülfametoksazol

Antibiyotiğin enfeksiyon alanına ulaşması

- Doğru antibiyotik kullanımında önemli faktörlerden birisi
- Antibiyotik enfeksiyon alanına yeterli konsantrasyonda geçebilmeli
- Bakteremi dışında bir antibiyotiğin etkinliği enfeksiyon alanındaki dokuda ulaştığı konsantrasyon ile ölçülür
- Antibiyotiğin lokal konsantrasyonu etken mikroorganizma MİK'ine en az eşit olmalı



Antibiyotığın serum proteinlerine bağlanma kapasitesi

- Antibiyotiklerin aktif kısmı serum proteinlerine bağlanmamış kısımlarıdır
- Ancak serum proteinine bağlanma irreverzibl bir durum değildir
- Antibiyotiklerin serum proteinlerine bağlanmış olan kısımları hızla serbest hale dönüşebilir

Antibiyotiğin tedavideki etkinliğinin saptanması

- Bakteri MİK'ine eşit ve üzerinde enfeksiyon alanında konsantrasyona ulaşması  Pulmoner sürfaktan, doku pH'sı, abse, yabancı cisim
- +
- Proteinlere bağlı olmayan (serbest) kısmın yüzdesi
- +
- Etkinin yeterli düzeyde sağlanması ve devamı  Zamana bağlı  Konsantrasyona bağlı

Kombine antibiyotik kullanımı

1. Nötropeni ve ağır sepsis
2. Polimikrobiyal enfeksiyonlar
 - İntraabdominal, pelvik ve diyabetik ayak enfeksiyonları
3. Direnç gelişiminin engellenmesi
 - Tüberküloz, protez enfeksiyonları
4. Toksisiteyi azaltmak
5. Sinerjistik etki elde etmek
 - Enterokok ve streptokok endokarditi
 - *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonları

Kombine antibiyotik kullanımı

1. Nötropeni ve ağır sepsis

2. Polimikrobiyal enfeksiyonlar

- İntraabdominal, pelvik ve diyabetik ayak enfeksiyonları

3. Direnç gelişiminin engellenmesi

- **Tüberküloz**, protez enfeksiyonları

4. Toksisiteyi azaltmak

5. Sinerjistik etki elde etmek

- Enterokok ve streptokok endokarditi
- ***Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii*** enfeksiyonları

**Erken ampirik
antimikrobiyal
kombine tedavi etkili**

Antibiyotiğin veriliş yolu

- Hafif enfeksiyonlarda, TK enfeksiyonların ayaktan tedavisinde oral yol yeterlidir
- Ağır enfeksiyonlarda parenteral yol tercih edilir
- Florokinolonlar, linezolid, trimetoprim-sülfametoksazol ağız yolu ile alındıklarında biyoyaralanımları %100'e yakındır
- Ardışık tedavi

Antibiyotiğin kullanım süresi

- Enfeksiyon alanına
- Etken mikroorganizmaya
- Altta bağışıklık sistemini baskılayan hastalığın olup olmamasına
- Yineleyen atak olup olmamasına göre süre değişebilmektedir
- Antibiyotik kullanım süresini belirlemede; hastanın kliniği, akut faz reaktan yanıtları (özellikle prokalsitonin) göz önüne alınmalıdır

9) Antibiyotik direncinin kontrolü

1. Toplumların bilinçlendirilmesi
2. Sanitasyon ve hijyen koşullarının iyileştirilmesi
3. İzolasyon ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin titiz uygulanması
4. Tarım ve hayvancılıkta antibiyotik kullanımının kısıtlanması
5. Uluslararası sürveyans sistemi ile insan ve hayvanlarda antibiyotik kullanımının takibi
6. Mikrobiyolojik hızlı tanı yöntemlerinin geliştirilmesi
7. Yeni aşı ve alternatif tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi
8. Uluslararası ortak eylem planı geliştirilmesi
9. Uluslararası fon oluşturulması

İlginiz için teşekkür ederim