



Antibiyotik Direnci Çözüm Politikaları

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

HITIT-II-2007 Duyarlilik

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

İlaç Endüstrisi

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

Spellberg B. Clin Infect Dis 2004

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

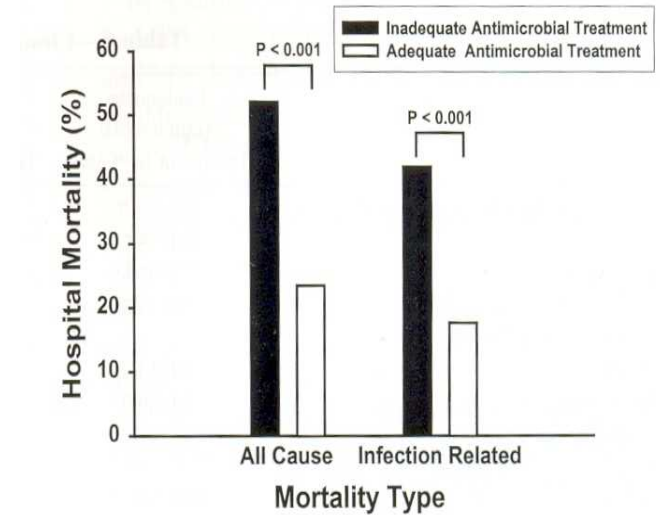
TKE-HKE	%45.2
HKE	%34.3
TKE	%17.1

- 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 bakteriler
 MRSA
 MDGNB
Candida spp.
 VRE

Kollef MH et al. Chest 1999

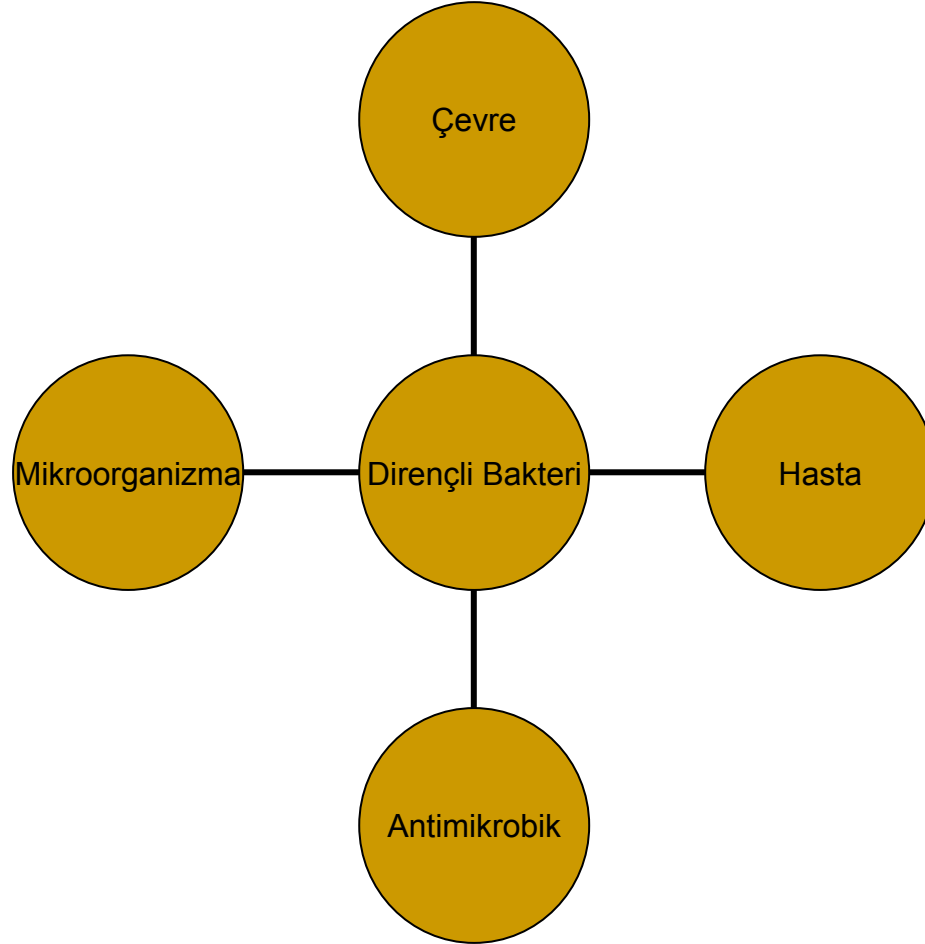


Yeni antibiyotikler ?
Direnç oranları alarm veriyor!



**DİRENÇ GELİŞİMİNİ
YAVAŞLATABİLİR MİYİZ?**

Antibiyotik Direncinin Belirleyicileri



Antibiyotik Direncinin Belirleyicileri

■ Çevre

- Toplam antimikrobik(eşik değer)
- Enfeksiyon kontrolü(çapraz kontaminasyon)

■ Mikroorganizma

- Direncin bakteriye getirdiği yük(fitness)
- Direnç mekanizması
- Gen transferinin kolaylığı

Antibiyotik Direncinin Belirleyicileri

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

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

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

Kollateral Hasar

Antibiyotik tedavisinin ekolojik etkileri

- Antibiyotik tedavisine bağılı olarak dirençli bakterilerin seçilmesi
- *Clostridium difficile* diyaresi
- En sık kollateral hasar
 - Üçüncü kuşak sefalosporinler
 - Kinolonlar
 - Karbapenemler

Kollateral Hasar

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

Direncin Ortaya Çıkışını ve Yayılmasını Önleme Stratejileri

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

Kollef MH. Crit Care Med 2001

Antibiyotik kullanım stratejileri

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

Kanıtla Dayalı Antibiyotik Kullanımı Yönetimi-IDSA Klavuzu

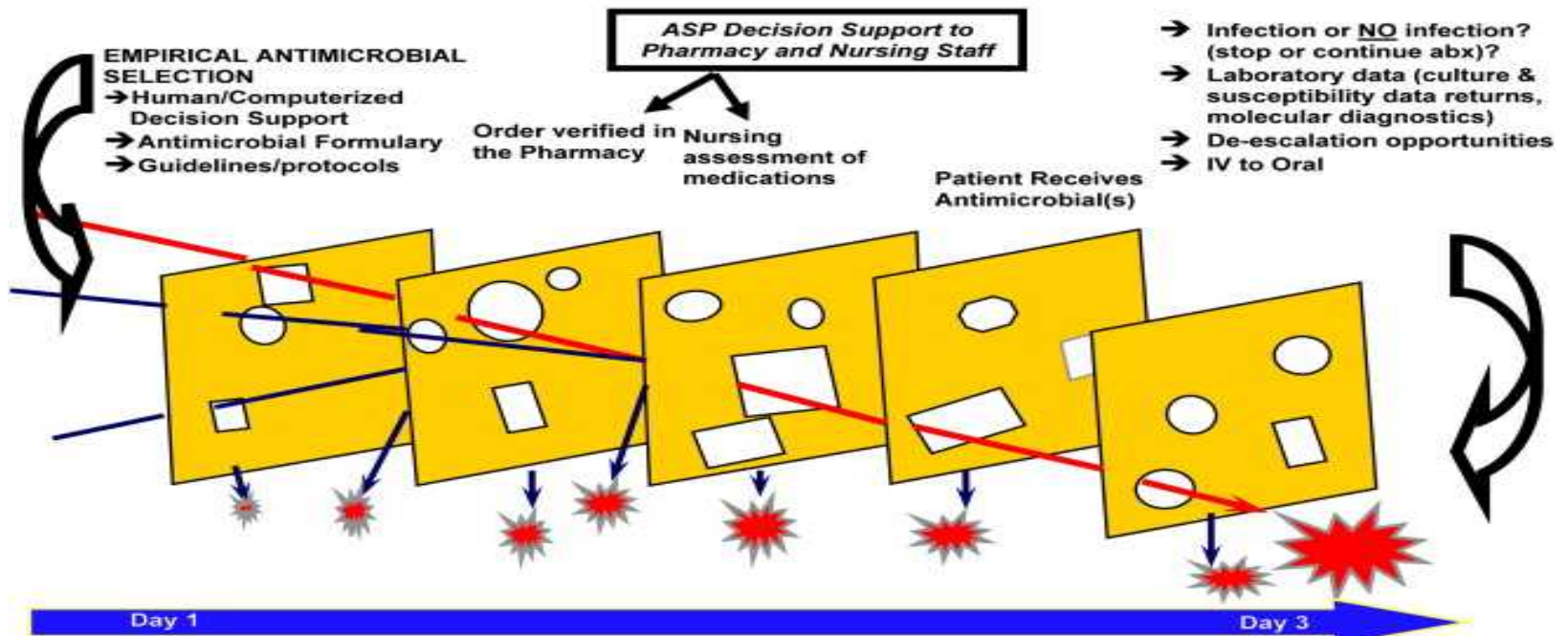
- Klinik olarak optimal sonuç
 - En az toksisite
 - Dirençli bakteri seçimini azaltmak
 - Direncin önlenmesi
-
- Bakım kalitesinden ödün vermeden sağlık bakımı harcamalarının azaltılması

Antibiyotik Kullanımının 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

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)

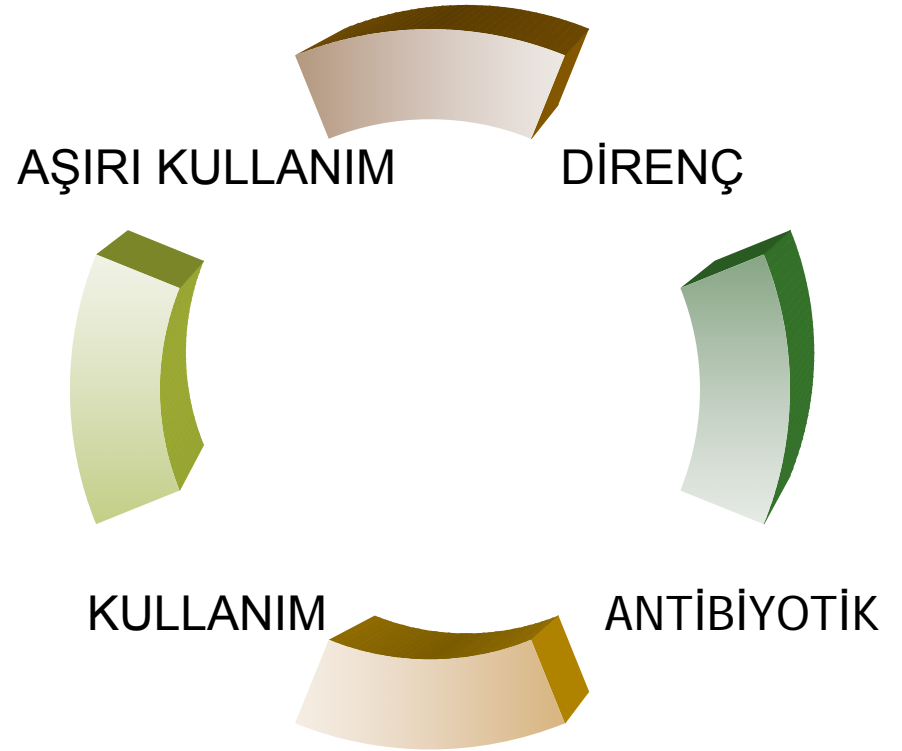
-Seçici baskıda %33 azalma

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 alışmalarının Sonuçları

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

Homojen ve Heterojen Antibiyotik Kullanımı

- 14 yataklı YBÜ, Mart 2000-Ekim 2003, 44 ay
- VİP tedavisi
- 4 dönem
 - Dönem 1(10 ay): Hastaya özgü ampirik antibiyotik seçimi
 - Dönem 2(24 ay):
 - A:Öncelikli dönem
 - 4 ay AP-Karbapenem
 - 4 ay AP-Sefalosporin
 - 4 ay Piperasilin/tazobaktam

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

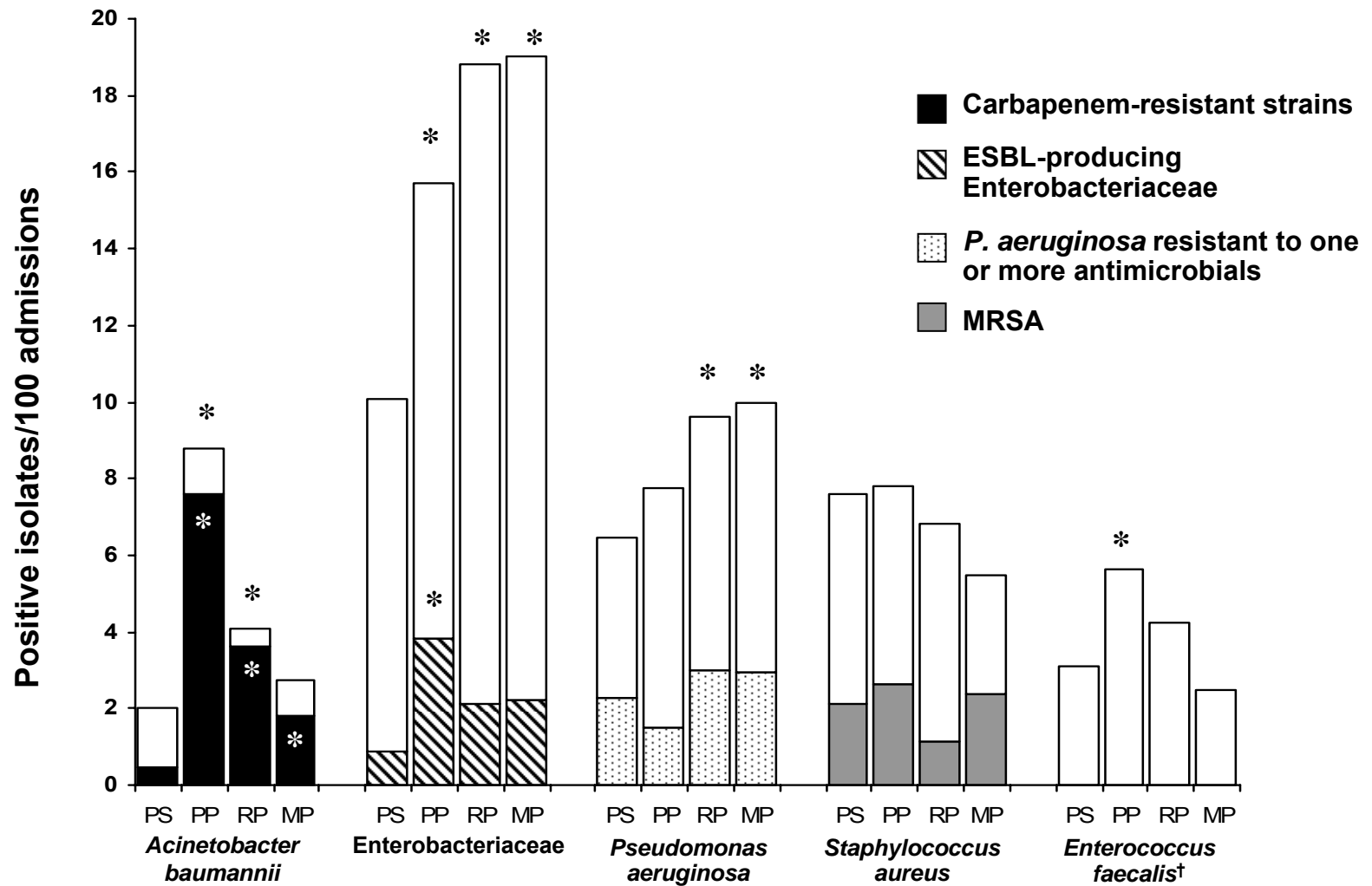
- Toplam 2677 hasta
- Peterson homojenite indeksi(AHI)
- Toplam antibiyotik kullanımı
 - Dönem 1 ve Dönem 2B benzer
 - Dönem 2A'da %61 artış($p<0.05$)
 - Dönem 3'de %18 artış($p<0.05$)

■ 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

Gereksiz Kullanımdan Kaçınmak

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

Singh N et al. AJRCCM 2000

Dar Spektrumlu Ampirik Tedavi

Yenidođan sepsisi

YBÜ-1

Erken sepsis:Pen G+Tobramisin

Geç Sepsis:Flukloksasilin+Tobramisin

YBÜ-2

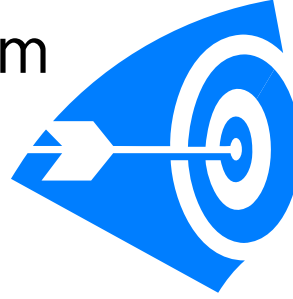
Sefotaksim+ Ampisilin

Sonuç:Dirençli gram negatif çomak kolonizasyonunda anlamlı artış

Man P et al. Lancet 2000

De-eskalasyon 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 ± 8.1 gün- 8.6 ± 5.1 gün, $p<0.001$
- İkinci VİP atağı: %24-%7.7, $p=0.03$
- Mortalite ve yatış sürelerinde fark yok

Ibrahim EH et al. Crit Care Med 2001

VİP-Antibiyotik Kesilme Politikası

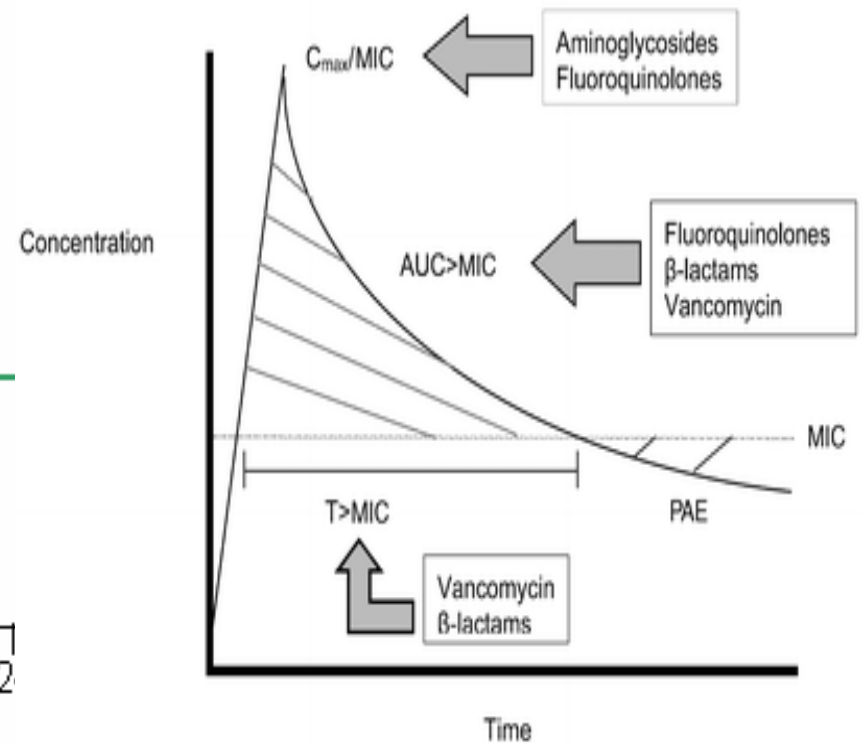
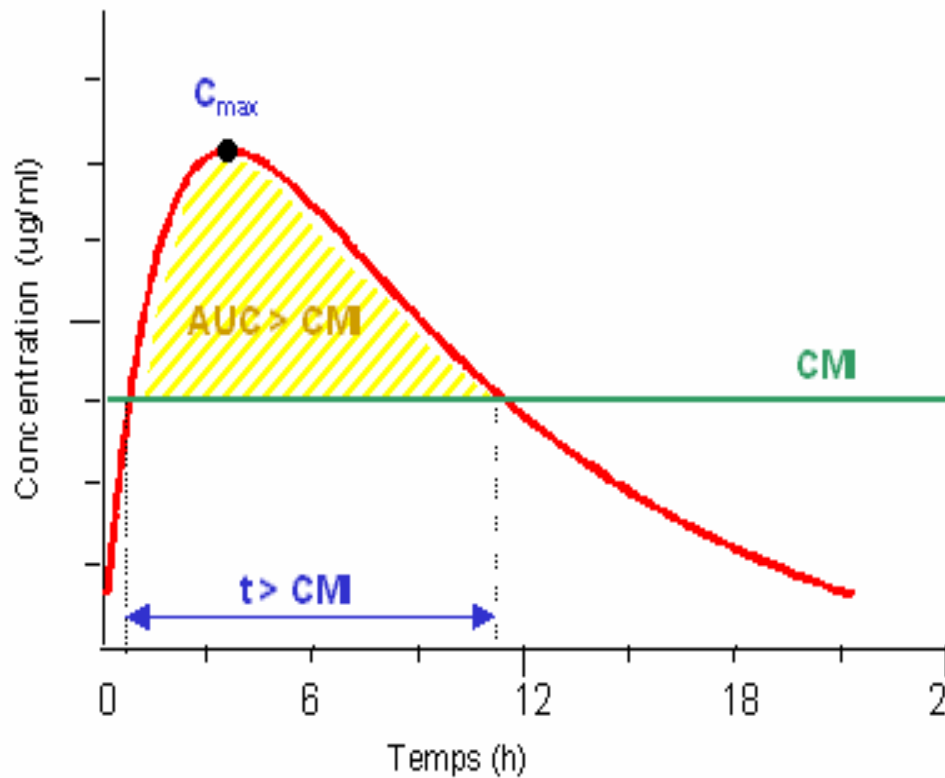
- Klinik tanıya dayalı VİP olguları
- Randomize, iki grup mevcut
- Araştırıcı antibiyotik kesilme politikasına göre antibiyotik kesilmesini öneriyor
 - Enfeksiyon dışı tablolar(atelektazi, akciğer ödemi gibi)
 - Belirti ve bulguların rezolüsyonu veya tepe değerinin %25'inden fazlası oranında azalması
 - Radyolojik olarak iyileşme veya progresyon olmaması
 - Pürülan balgam olmaması
 - PaO₂/FiO₂>250 olması
- 290 VİP: 154 Antibiyotik kesilme grubu, 148 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

Bakteriler – Antibiyotik Direnci

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

Farmakokinetik/Farmakodinamik



- Konsantrasyona bağlı etki

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

Florokinolonlar $AUC/MIC > 125$

- Zamana bağlı etki

Beta-laktamlar $T > MIC$

-Penisilinler %60-70

-Sefalosporinler %50-70

-Karbapenem %40-50

- Vankomisin(Konsantrasyon bağımsız)

$AUC/MIC, T > MIC$

Florokinolonlar

- $C_{max}/MIC > 10$
- $AUC/MIC > 125$
 - 125-250 Bakteriyel eradikasyon 7 gün
 - >250 Bakteriyel eradikasyon 1.9 gün
- *S.pneumoniae* $AUC/MIC = 30-40$

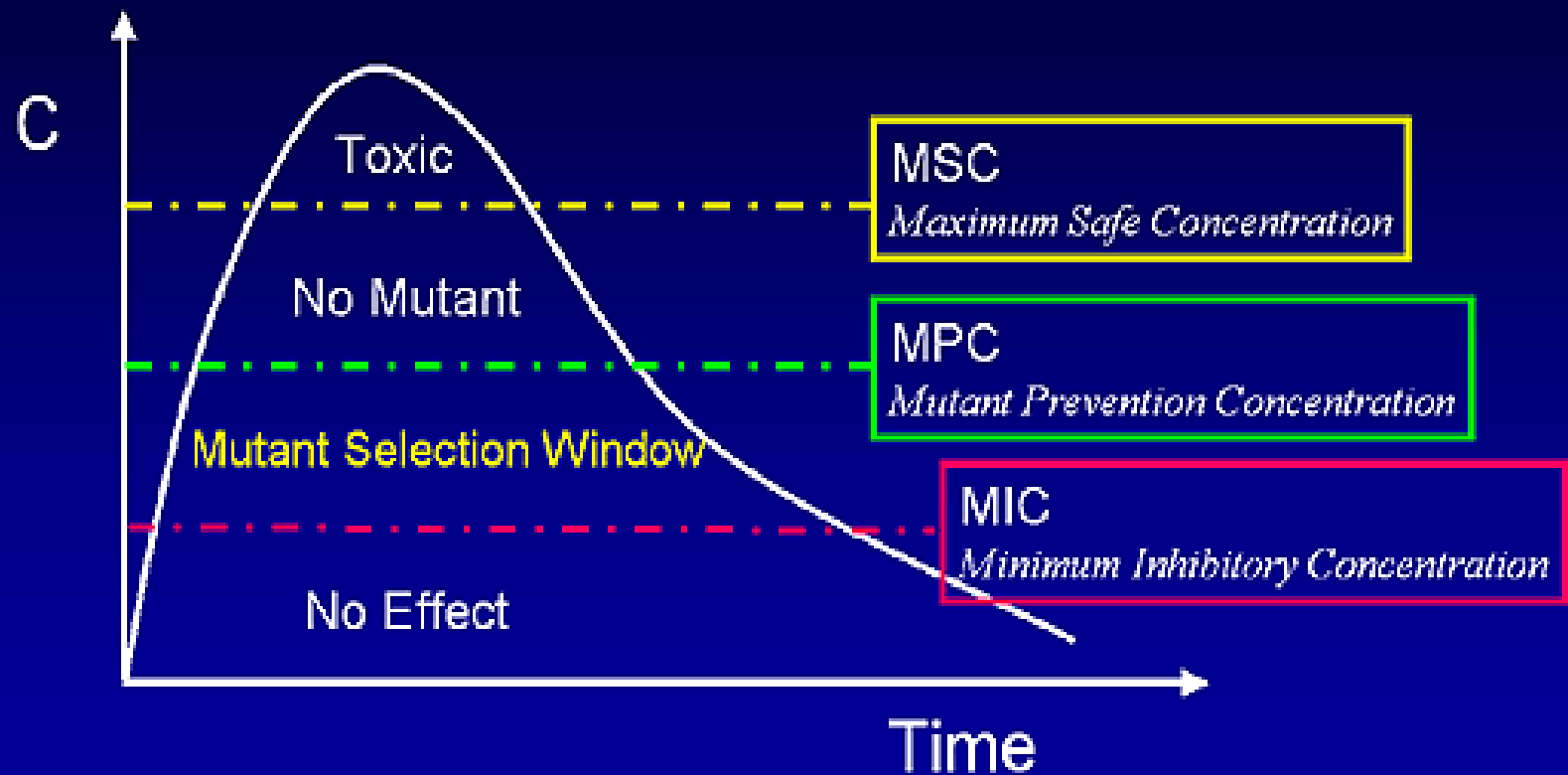
Glikopeptidler

- $T > MIC$
- $AUC/MIC < 125$ Klinik başarısızlık
- Başarısızlık görülen hastaların sadece birinde vadi düzeyi $< MIC$
- $AUC/MIC > 400$ Optimal etki

Hyatt JM. AAC 1994

Moise PA. Am J Health Syst Pharm 2000

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



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)**

Kapsamlı Antibiyotik Yönetim Programı

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

Dellit TH et al. Clin Infect Dis 2007

1.Uygun ampirik tedavi

2.Direnç gelişiminin en aza indirilmesi
“Kollateral Hasarın Önlenmesi”

Paterson DL. Clin Infect Dis 2003

Paterson DL. Clin Infect Dis 2004

