18-22 Kasım 2015
21.11.2015
16:29:26
VOLKAN
KORTEN
3.Ulusal
Klinik Mikrobiyoloji
Kongresi-2015

Antibiyotik yönetimi – klinisyen gözü ile

Prof. Dr. Volkan Korten

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hast. ve Klin. Mikrobiyoloji AD

Antibiotikler değişik şekillerde yanlış kullanılmakta

- İhtiyaç yokken verilme (bakteriyel enf, profilaksi)
- Artık gerekli değilken devam etme (süre)
- Yanlış dozda verilme (renal foksiyon veya ağırlıkla ilişkili)
- Hassas bakteriler için geniş spektrumlu ajan kullanma veya daraltmama
- Veriliş yolu seçimi
- Yanlış antibiyotik verme (spektrum veya enfeksiyon yeri uygun değil)

Uygun olmayan antibiyotik kullanımı

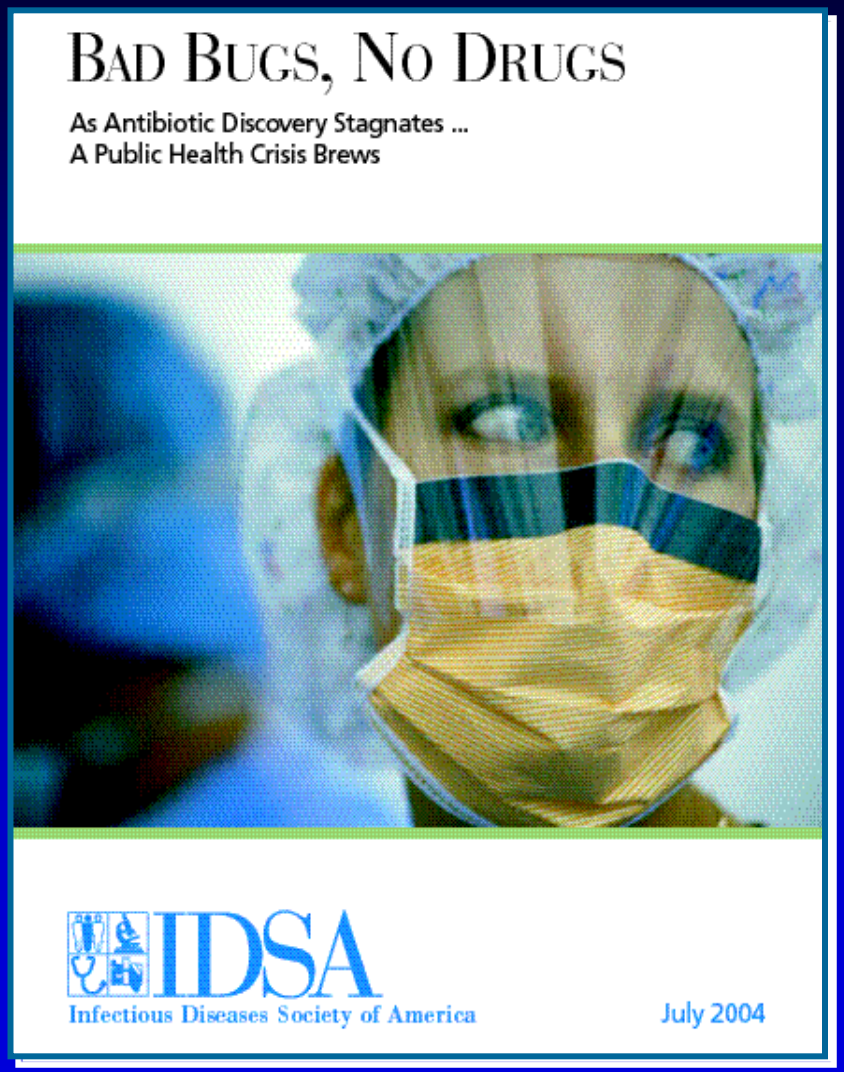
- Sağlık harcamalarını arttırır
- Gereksiz ilaç advers etkilerine ve organ toksisitelerine yol açar
- Çoklu ilaç dirençli (MDR) mikroororganizmaların ortaya çıkışını arttırır

Antimikrobiyal direnç

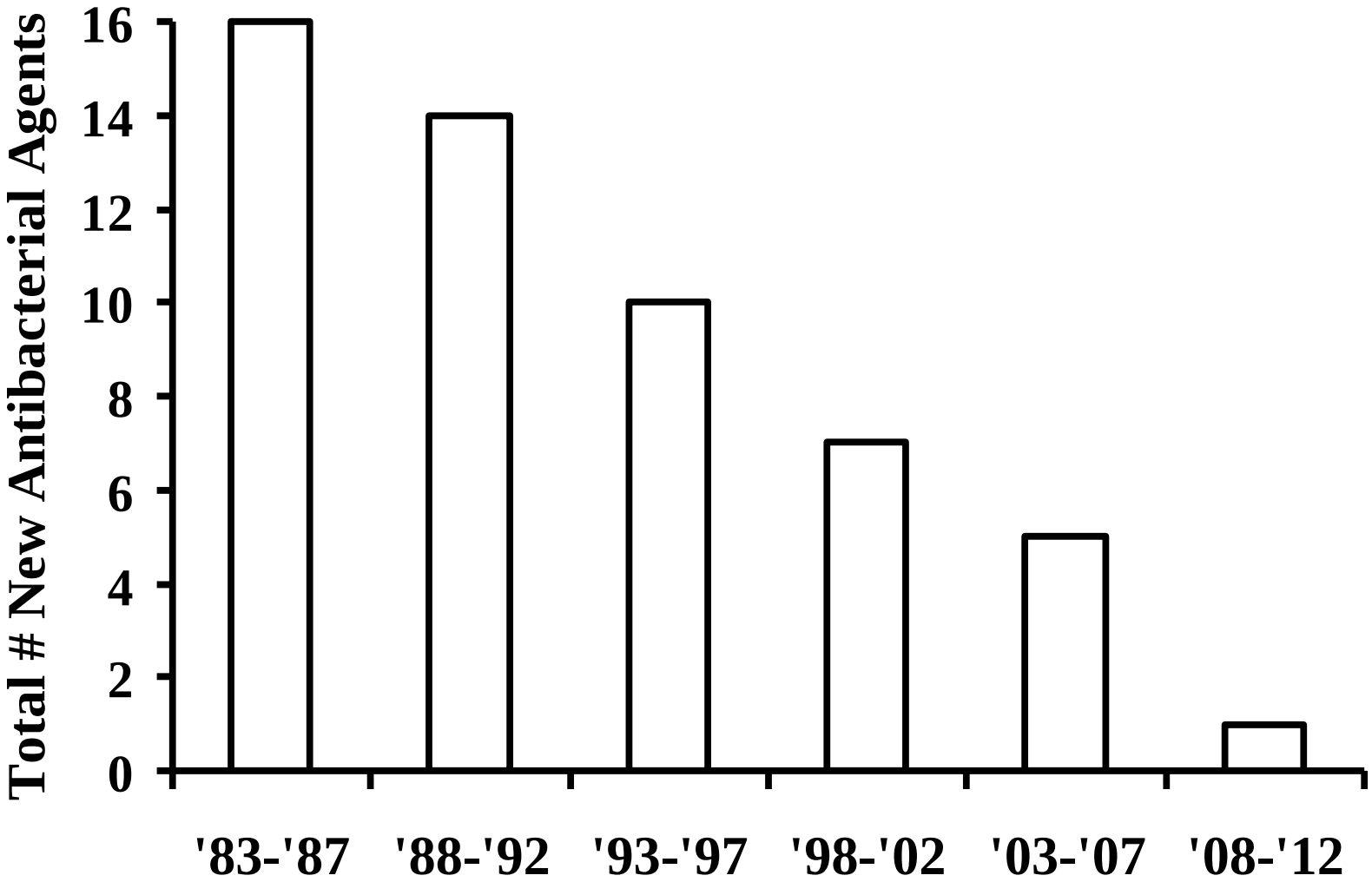
- Mortalite ve morbiditeyi arttırır
- Antibiyotik kullanımı ile artar
- Uygun antibiyotik kullanımı direnci azaltır
- Yetersiz infeksiyon kontrolu MDR suşların bulaşını arttırır
- Antibiyotik dirençli enfeksiyonlar sağlık harcamalarını ciddi şekilde arttırmakt**adır.**

- Problem patojenler antibakteriyel ilaç etkisinden kaçabilmekte: “escape”

- “**ESKAPE**” (ES**C**APE) patojenleri
  - ***E****scherichia coli*
  - ***S.****aureus*
  - ***K****lebsiella pneumoniae (**C.**difficile)*
  - ***A****cinetobacter baumannii*
  - ***P****seudomonas aeruginosa*
  - ***E****nterobacter* spp



Yeni antibiyotikler



Antibiyotik yönetim
(Antimicrobial Stewardship)
programı nedir ?

Bir sağlık kuruluşunda,

antibiyotik kulanımını

izlemek ve yönlendirmek

amacı ile kullanılan

program veya seri girişimler

Antibiyotik yönetim (Antimicrobial Stewardship) programlarının Hedefleri

- Antibiyotik direnç gelişimini azaltmak, varolan ve gelecek ilaçları korumak
- Antibiyotik seçimini, doz, veriliş yolu ve süresini en iyi hale getirmek
- Hasta sonuçlarını iyileştirmek, morbidite ve mortaliteyi azaltmak
- Yatış süresini kısaltmak
- Advers ilaç olaylarını (sekonder enfeksiyonlar dahil) azaltmak
- Sağlık harcamalarını azaltmak

Tamma PD, IDCNA 2011;25:245-60.

Antibiyotik yönetim programı ekibi

Dellit et al. CID 2007;44:159-177.

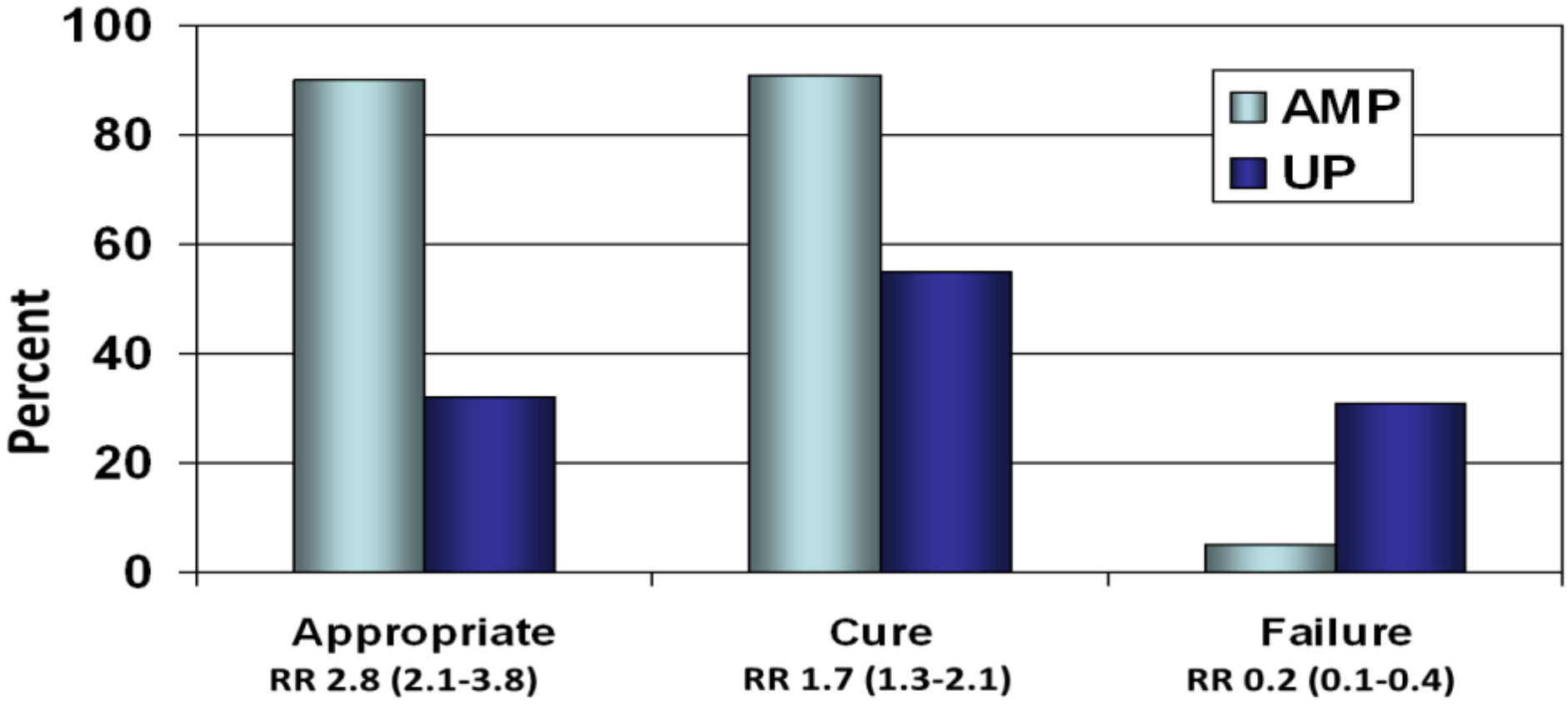
Antibiyotik yönetim programı sık kullanılan taktikler

- Klinisyen eğitimi
- Klinik rehberler – algoritmalar
- İlaç formülerini en uygun şekilde düzenlemek
- Antibiyotik kullanım kısıtlamaları (kullanım öncesi)
- İleriye dönük denetleme, müdahale ve geri bildirim (kullanım sonrası – 48/72 saat sonra)
  - Empirik tedavinin sonlandırılması
  - Doz ayarlamaları
  - De-eskalasyon, gereksiz kombinasyonun kaldırılması
  - Erken iv – oral değişim
  - İlaç etkileşimleri
  - İlaç düzeyi takibi
  - Uygun süre
- Antibiyotik değiştirme (periyodlar halinde)
- Bilgisayar temelli karar destek uygulamaları

Uygun antibiyotik kullanım ilkeleri

- Antibiyotik bilgisi (etki mekanizması, direnç)
- Farmakodinamik
- Farmakokinetik
- Potansiyel advers etkiler
- Var olan klinik çalışma bilgisi

Antibiyotik yönetim programı ile daha iyi klinik sonuçlar



AMP = Antibiotic Management Program
UP = Usual Practice

Fishman N. *Am J Med.* 2006;119:S53.

Antibiyotik yönetim programı direnç gelişimini sınırlandırabilir mi ?

- En iyi deliller:
  - Gram-negatif basiller'de direnç azalması
  - *C.difficile* enfeksiyonlarında azalma
  - VRE azalması

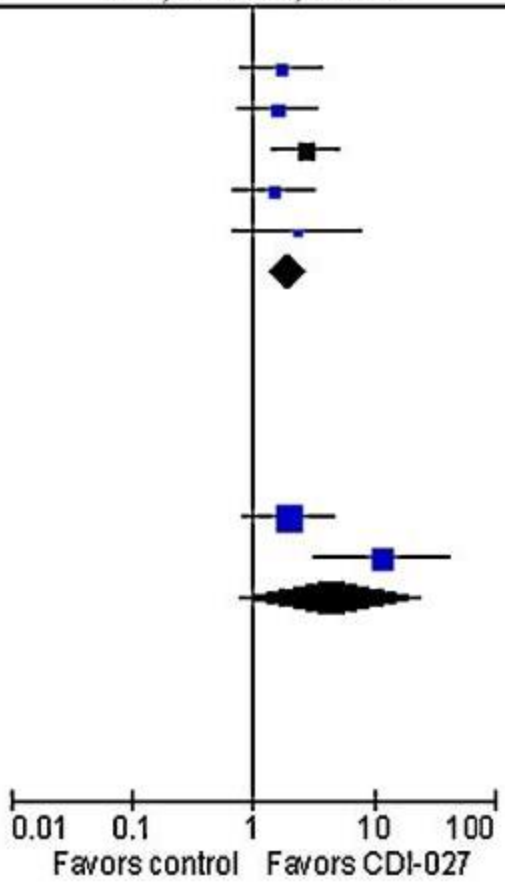
Uygun olmayan antibiyotik kullanımı - *C.difficile*

- Antibiotic kullanımı *Clostridium difficile* infeksiyonu (CDI) gelişimi için en önemli risk faktörü.
  - ≈ % 85'inde son 28 gün içinde antibiyotik kullanımı var[1]
- YBÜ'e CDI ile gelen hastaların % 20 si enfeksiyon delili olmaksızın antibiyotik alıyor (hastane içi mortalite % 28)[2]

1 *Infect Control Hosp Epidemiol 2007;* 28:926–931.
2 *BMC Infect Dis* 2007; 7:42

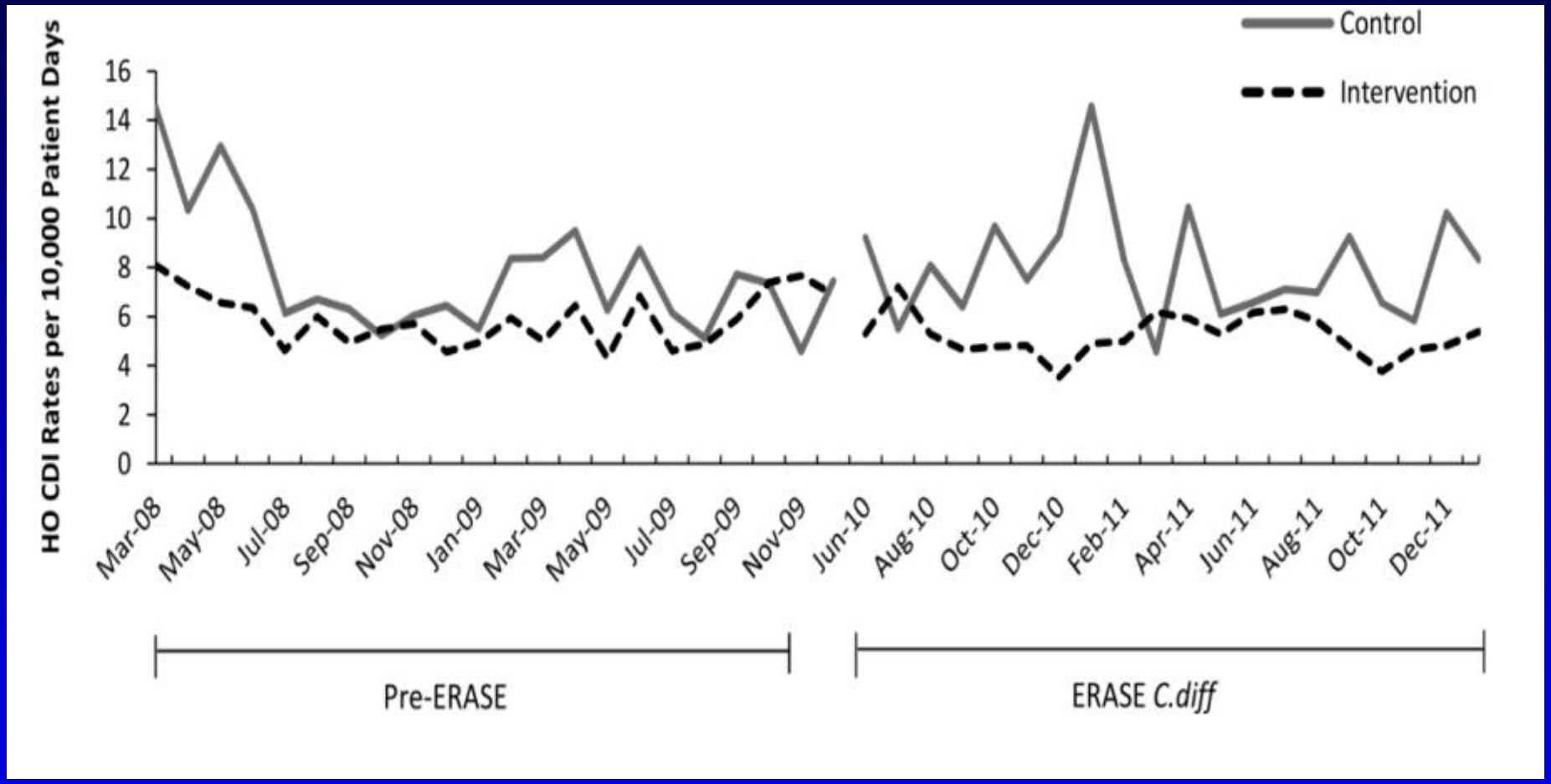
FQ kullanımı – CDI BI/NAP1/027

Study or Subgroup	CDI-027 strain patients Events	Total	Control patients Events	Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
1.5.1 CDI-027 strain patients vs. CDI-other strain patients						
A.Goorhui(2007)	11	46	23	149	19.4%	1.72 [0.77, 3.87]
A.Goorhui(2011)	14	46	26	122	21.9%	1.62 [0.75, 3.46]
Annie-Claude Labbe(2008)	69	99	32	70	31.5%	2.73 [1.45, 5.16]
F.Sundram(2009)	20	44	19	53	19.1%	1.49 [0.66, 3.38]
L.Fenner(2008)	6	16	9	44	8.2%	2.33 [0.67, 8.14]
Subtotal (95% CI)		**251**		**438**	**100.0%**	**1.96 [1.37, 2.80]**
Total events	120		109			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.89, df = 4 (P = 0.76); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 3.69 (P = 0.0002)						
1.5.2 CDI-027 strain patients vs. Non-CDI patients						
F.Sundram(2009)	20	44	13	44	54.0%	1.99 [0.83, 4.78]
S.B.Debast(2008)	13	45	3	90	46.0%	11.78 [3.15, 44.07]
Subtotal (95% CI)		**89**		**134**	**100.0%**	**4.51 [0.79, 25.75]**
Total events	33		16			
Heterogeneity: Tau² = 1.26; Chi² = 4.87, df = 1 (P = 0.03); I² = 79%						
Test for overall effect: Z = 1.69 (P = 0.09)						
Test for subgroup differences: Chi² = 0.84, df = 1 (P = 0.36), I² = 0%						



IJID 2012;16:768–773

Antibiyotik yönetim programı - CDI



Infect Control Hosp Epidemiol 2014;35(S3):S86-S95

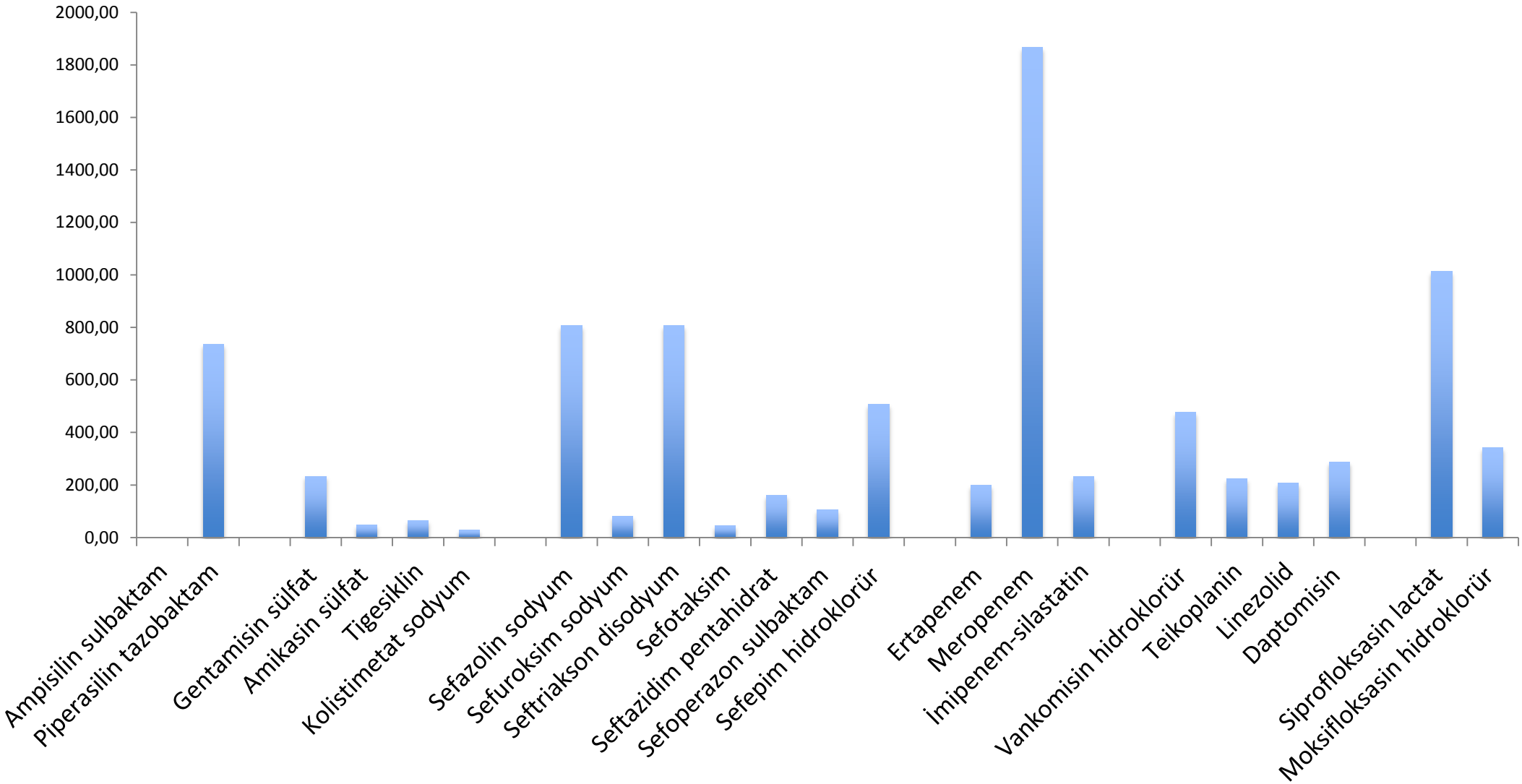
Antibiyotik yönetim programında mikrobiyoloji laboratuvarının rolü

- Hızlı diagnostik testler – en uygun tedaviye ulaşım zamanını kısaltabilir – klinik sonuçları iyileştirebilir. Antibiyotik yönetim girişimleri ile eşleşmeli
- Prokalsitonin – tedavi süresini kısaltma
- Kuruluşa özgü antibiyogram – formüler ile uyumlu

Avdic E, IDCNA 2014;28:215-35

Antibiyotik yönetim programı için hedef seçimi

- Yüksek- fiyatlı ajanlar (linezolid, daptomycin, echinocandin)
- Geniş-spektrumlu ajanlar (karbapenem, piperacillin/tazobactam)
- Yüksek advers etkili ajanlar (aminoglikozidler)
- iv – oral geçiş
- Bazı sendromlar (asemptomatik bakteriuri)
- Aşırı kullanılan ajanlar (birime bağlı)
- Bazı organizmaların çift kapsanması – (anaeroblar)
- 3 vaya daha fazla antimikrobiyal alımı (> 3 gün)
- Duyarlık uyumsuzluğu



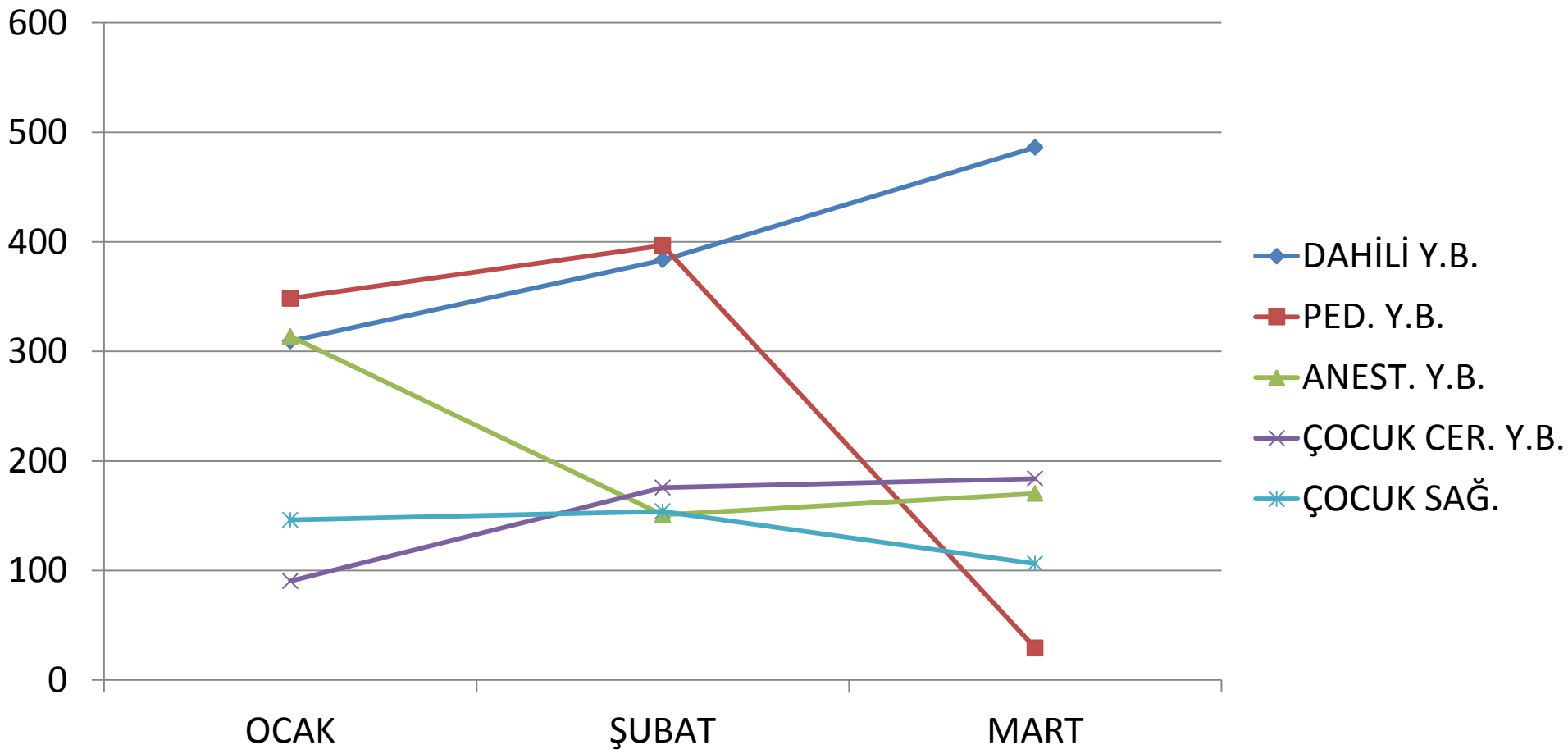
Ekim 2013 antibiyotik kullanımı -DDD

OCAK-ŞUBAT 2015 KULLANIM VERİLERİ

		Kolistimetat flk	Meropenem flk	Piperasilin-Tazobaktam flk	Daptomisin flk	Ampisilin- Sulbaktam flk	Vankomisin flk	İmipenem-Silastatin flk	Tigesiklin flk	Sefepim flk	Seftriakson flk	Siprofloksasin flk	Metronidazol flk	Amikasin sülfat amp	Sefuroksim flk	Seftazidim flk	Moksifloksasin flk	Teikoplanin flk	Linezolid flk	Gentamisin amp	Sefazolin amp	Hasta-gün sayısı	TOPLAM
	Antb-gün SAYISI	800	2061	1478	246	2595	1161	255	133	547	1736	922	460	276	304	358	552	482	114	390	2075		
2	Anesteziyoloji Y.B.	201	197	102	81	58	46	40	34	27	25	21	19	15	14	10	8	7	6	3	3	830	917

1000 HG DE		
830	917	1104,82

MEROPENEM KULLANIMI 1000 HG*DE 3 AYLIK KARŞILAŞTIRMALARI



Ne ölçülmeli ?

- Süreç ? (Örn. Rehberlere uygun cerrahi profilaksi alan hasta yüzdesi)
- Sonuç ? (Cerrahi alan infeksiyonları oranı)
- Her ikisi birden

Hedeflenmiş ölçümler

Hedef	Süreç ölçümü	Sonuç ölçümü
Direnç riskini azaltmak	Total karbapenem kullanımı	Karb res acinetobacter / 1000 hasta günü
Maliyeti azaltmak	% iv – oral geçiş	Total antibiyotik gideri

Genel ölçümler

Antibiyotik tedavi günü veya DDD / 1000 hasta günü

Dirençli mo ile enfekte hasta sayısı

Dirençli mo ile bağlantılı ölümler

Bazı tanılarda – fazla (azaltılabilir) tedavi günü (CYDİ, TKP, sepsis, kan dolaşımı enfeksiyonu)

Taburcu sonrası – planlanmayan hastane başvuruları

Antibiyotik tedavi süresinin ayarlanması

- Otomatik 10-14 günlük tedavi kararlarından sakınılmalı

- Tedavi süresi ile ilgili yeni kanıtlar
  - Komplike olmayan üriner enf. : 3-5 gün[1]
  - Toplum kökenli pnömoni: 3-7 gün[2]
  - Ventilator-ilişkili pnömoni: 8 gün[3]
  - Kateter ilişkili KDİ - Co-neg staph: 5-7 gün[4]
  - Çocuklarda akut Hem Osteomyelit 21 gün[5]
  - Meningokokal menenjit 7 gün[6]
  - Komplike olmayan sekonder peritonit – kaynak kontrolu ile : 4-7 gün[7]
  - Komplike olmayan CYDİ : 5 gün[8]

1. *Clin Infect Dis* 1999; 29:745-758
2. *Clin Infect Dis* 2007; 44:S27-72
3. *JAMA* 2003; 290:2588-2598
4. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1-45
5. *Pediatr Infect Dis* 2010; 29:1123-1128
6. *N Engl J Med* 1997; 336:708-716
7. *Clin Infect Dis* 2010: 50:133-164
8. *Arch Intern Med* 2004; 164:1669-1674

Antibiyotik yönetim programı – infeksiyon kontrol

- MDR
  - Mikrobiyoloji lab raporları – problem m.o. direkt bildirim – hastaları erken tanıma / klonalite – salgınları öğrenme
  - Uygun izolasyon – izlem planları (çevre temizliği, el yıkama zorlaması, demet uygulama)
  - Sağlık personeli bilgilendirme
  - İç ve dış raporlama

YBÜ’de - antibiyotik yönetimi

- Hızlı tanı (bakteriyel enfeksiyonlu hastalar)
- Daha iyi empirik antibiyotik seçimi
- Doz optimizasyonu (PK-PD)
- De-eskalasyon (daraltma)
- Tedavi süresini kısaltma
- Gereksiz tedavi edilen hasta sayısını azaltma

Hızlı tanı

- Septik şokta – etkin antibiyotik verimindeki her saatlik gecikme mortaliteyi arttırıyor
- Enfeksiyon dışı durumlarda – sıklıkla enfeksiyonda görülen belirti ve bulgular var ➔ Birçok hasta gereksiz tedavi alıyor
- Uygun kültür alımı – de-eskalasyon için önemli
- Biyolojik marker (PCT) ? Başlamada yararlı değil – birçok non-enf olayda artıyor

Daha iyi empirik antibiyotik seçimi

- Lokal epidemiyoloji
- Son 2 hf'da alınan antibiyotikler – hastane yatışı
- Mümkünse aynı sınıftan kullanmama
- Sürveyans kültürleri ?

- Birçok rehber – aşırı tedaviye yol açıyor
- Hızlı testler ➔ daha erken tedavi uygunluğu değerlendirme ve de-eskalasyon

(solunum sekresyonlarında E-test – VAP sonuç 1.4 vs 4.2 g)

Bouza E, Clin Infect Dis 2007,44:382–387.

Doz optimizasyonu (PK-PD)

- YBÜ'de dağılım volümü artmasına ve azalmış atılıma bağlı PK değişimler sık: yetersiz PD parametreler (mümkünse ilaç düzey izlemi)
- Uzamış veya sürekli infüzyonlar önemli

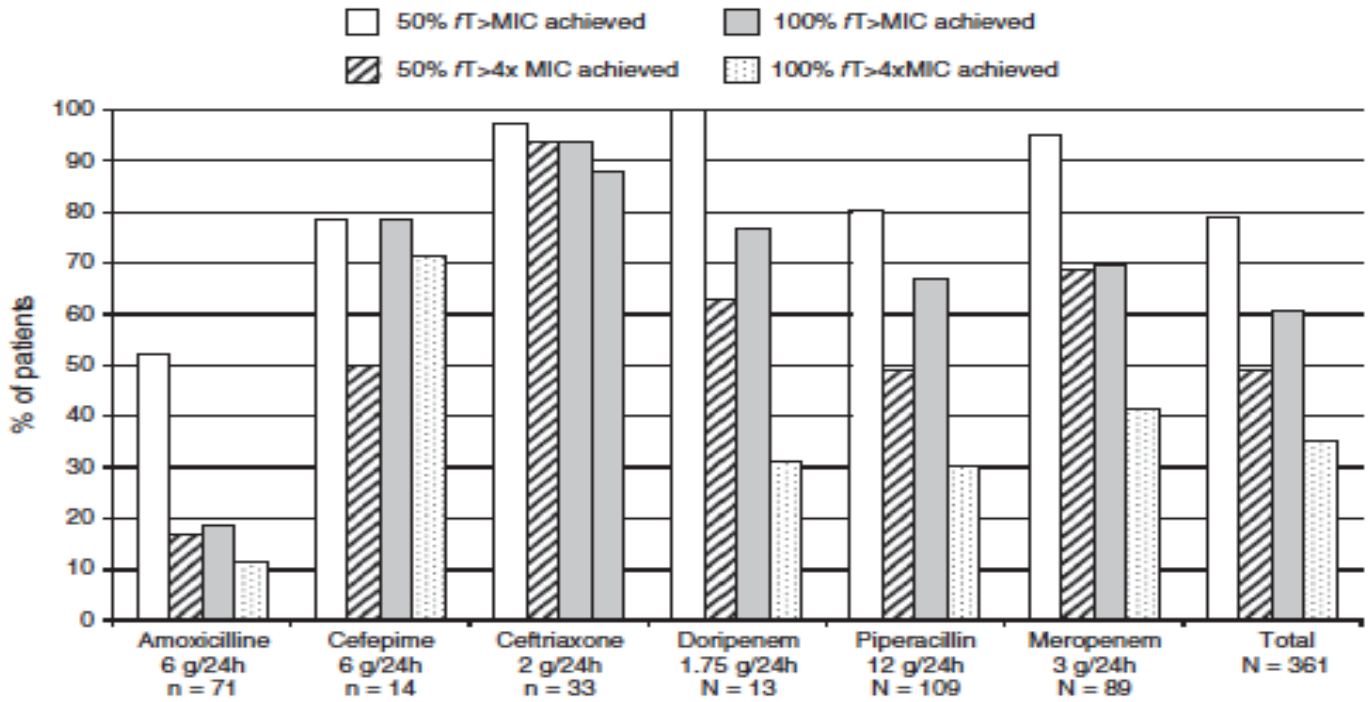


Figure 2 Achievement of pharmacokinetic/pharmacodynamic targets in intensive care unit patients according to antibiotics used.

Roberts JA, CID 2014, 58:1072-83.

De-eskalasyon (daraltma)

- 48-72 saat sonra değerlendirme
- Klinik skorlarla veya kültür sonuçları ile yapılabilir

Örn: kombine tedavi ➔ monoterapi

Kapsam kaldırma (MRSA yokluğu gibi ?)

Tedavi süresini kısaltma

Procalcitonin (PCT)

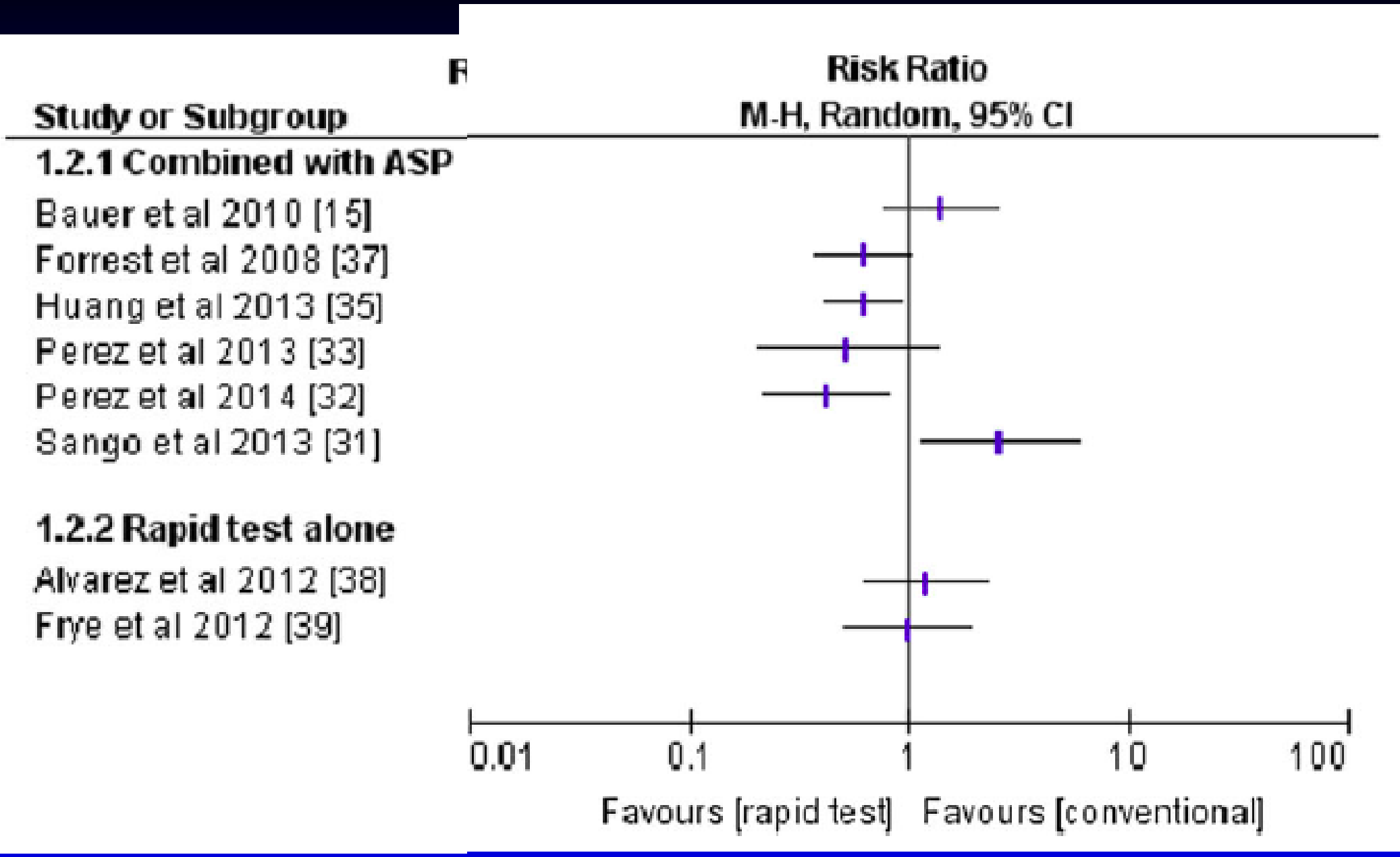
- < 0.5 ng/mL
  - antibiyotikleri kesmek için emin ve kabul edilebilir
  - total antibiyotik kullanımını ve süresini azaltır
- SIRS ve PCT < 0.5 ng/mL enfeksiyöz etyoloji pek muhtemel değil – antibiyotikler tutulabilir

Carr JA. J Intensive Care. 2015 Aug 4;3(1):36.

Yapılandırılmış AYP uygulanması ve denetimi

- Paketler – algoritmalar
- Eğitim
- Multidisipliner takımlar

- Enfeksiyon uzmanı desteği



Vardakas KZ, Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2015) 34:2149–2160