

---

# Yoğun Bakım Ünitesinde Antibiyotik Kullanımı

---

Dr.Halis Akalın  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

# Epidemiyoloji

## n NNIS, 1992-1997, Erişkin Dahili YBÜ

<u>Kan dola.enf.</u>		<u>Pnömoni</u>		<u>ÜSE</u>	
n	2971	n	4389	n	4956
	%		%		%
KNS	36	<u>P.aeruginosa</u>	21	C.albicans	21
Enterokok	16	S.aureus	20	Enterokok	14
S.aureus	13	Enterobacter	9	E.coli	14
C.albicans	6	K.pneumonia	8	<u>P.aeruginosa</u>	10
K.pneumo	4	<u>Acinetobacter</u>	6	Diğer funguslar	8

Richards MJ, Critical Care Med 1999

# P.aeruginosa-Duyarlılık Oranları

Çalışma	IMP	MER	CFP/SUL	CEZ	SEF	PIP/TAZ	CIP	AMI
NPRS-2003	55	-	55	61	52	65	60	68
MYSTIC- <sub>2002</sub> **	34	46	-	33	27	43	32	26*
MYSTIC- <sub>2000-2003</sub>	49	55	-	52	42	62	46	44*
HİTİT-2004	71	-	72	75	67	77	-	-

\*Tobramisin, \*\*Sadece YBÜ izolatları, IMP:imipenem, MER:meropenem, CFP/SUL:sefoperazon/sulbaktam, CEZ:seftazidim, SEF:sefepim, PIP/TAZ:piperasilin/tazobaktam, CIP:siprofloksasin, AMI:amikasin.

# A.baumannii-Duyarlılık Oranları

Çalışma	IMP	MER	CFP/SUL	CEZ	SEF	PIP/TAZ	CIP	AMI
NPRS-2003	66	-	47	3	19	7	13	24
MYSTIC-2002**	46	49	-	16	20	13	19	43*
MYSTIC-2000-2003	56	61	-	14	24	15	19	47*
HİTİT-2004	48	-	59	18	23	21	-	-

\*Tobramisin, \*\*Sadece YBÜ izolatları, IMP:imipenem, MER:meropenem, CFP/SUL:sefoperazon/sulbaktam, CEZ:seftazidim, SEF:sefepim, PIP/TAZ:piperasilin/tazobaktam, CIP:siprofloksasin, AMI:amikasin.

---

# GSBL

n Escherichia coli

%15.5-37.3

n Klebsiella pneumonia

%20.3-43.8

Gür D, HITİT Çalışması 2004

---

---

# Gram Pozitif Koklar

- n Streptococcus pneumoniae  
Penisilin direnci
  - n MRSA
  - n VISA, VRSA
  - n VRE
-

---

# Dirençli Bakteri

- q Antibiyotik kullanımı
  - q Uzun süre hastanede yatış
  - q Çapraz kontaminasyon
-

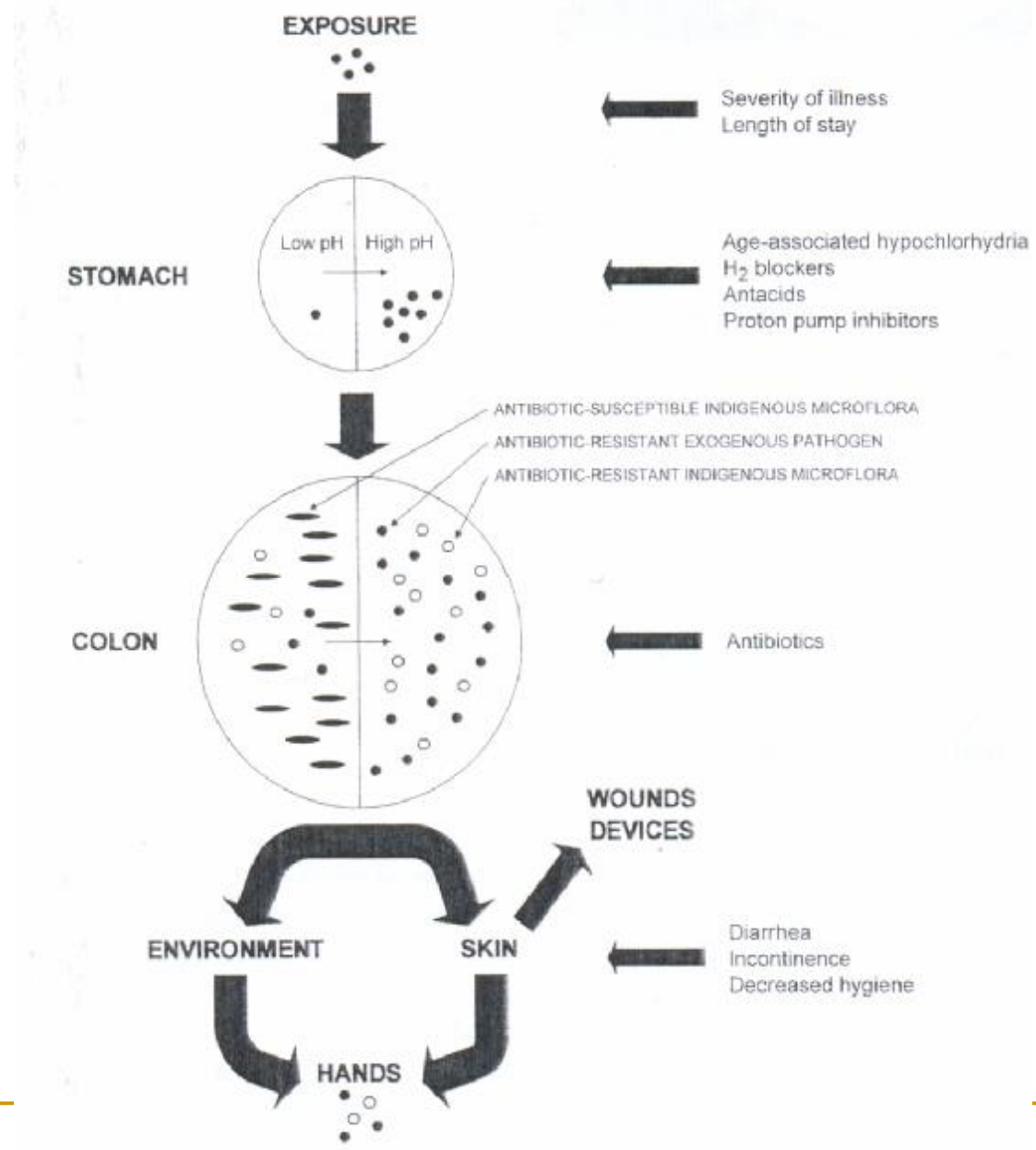
---

# Uygun Olmayan Kullanım

- q 1988 yılı Ekim-Aralık
- q 937 hasta
- q 156/937(%16.6) AB almış
- q %54.3 uygun değil
- q Uygun olmayanların %12.5'inde gereksiz
- q Kullanımın sadece %4.7'si kültür sonucuna göre

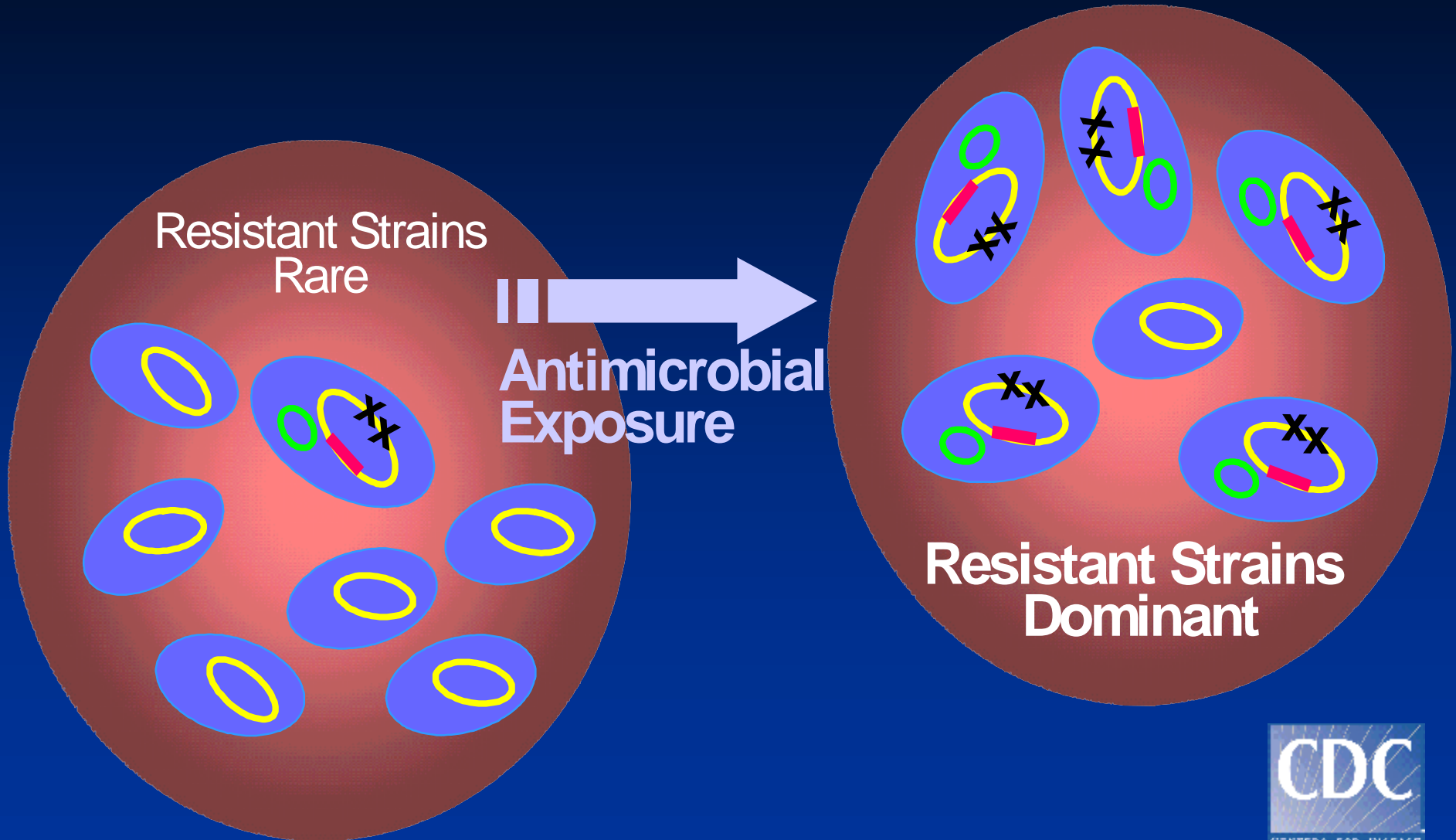
Tünger Ö, Int J Antimicrob Agents 2000

---





# Selection for antimicrobial-resistant Strains



---

# Antibiyotik Direnci

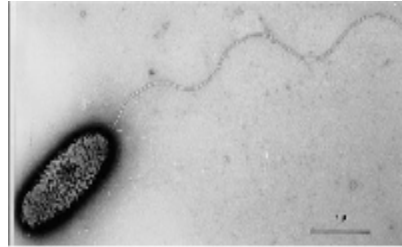
- q Mortalitede artış
- q Hastanede yatış süresinin uzaması
- q Ampirik tedavide yetersizlik

Kollef MH, Clin Infect Dis 2000

---

---

# Başlangıç Antibiyotik Tedavisinin (Ampirik Tedavi) Önemi



© Elsevier 2004. Infectious Diseases 2e www.elsevier.com

---

---

## Yetersiz antimikrobik tedavi

Enfeksiyonun mikrobiyolojik olarak dökümanente edildiği (pozitif kültür sonucu) anda, etkili olmayan antimikrobik veriliyor olması

- q Candida spp.-Antifungal yok
- q MRSA-Sefazolin verilmekte
- q Enfeksiyon-Antibiyotik almıyor

---

# Ampirik Tedavi-Antibiyotik Seçimine Etki Eden Faktörler

- q Enfeksiyon yeri ve ciddiyeti
  - q Lokal epidemiyoloji ve direnç oranları
  - q Hastaya ait faktörler
  - q FK/FD
-

---

# Önceden Antibiyotik Alımı Dirençli Bakterilerle Enfeksiyon Riski

Prospektif, tek merkez, 135 VİP

Dirençli bakterilerle karşılaşma riski

Sonuç

-MV süresi 7 gün ve daha fazla

-15 gün içinde antibiyotik kullanımı

Dirençli bakterilerle karşılaşma riski  
anlamlı olarak yüksek

Trouillet JL, AJRCCM 1998

---

# MRSA Enfeksiyonu-Risk Faktörleri

## q Hastayla ilişkili

Kolonizasyon  
Obezite  
Son dönem böbrek  
hastalığı  
İmmünsüpresif tedavi  
DM  
Medulla spinalis  
yaralanmaları  
Karaciğer yetmezliği  
Anerji  
Açık-kronik yaralar

## q Tedaviyle ilişkili

Antibiyotik kullanımı  
>2 hafta yatış  
İnvaziv işlem  
SVK  
Uzun süre MV  
Yüksek riskli alanda  
uzamış yatış

Solomkin JS, Am J Surg 2004

---

## Kandida Enfeksiyonları(Kandidemiler)

- q YBÜ'deki kan dolaşımı enfeksiyonlarının etyolojisinde 4.sırada
- q Cerrahi YBÜ'deki hastalarda risk daha fazla
- q Bağımsız risk faktörleri
  - Operasyon geçirilmiş olması(Abdominal)
  - ARY
  - TPN
- q Operasyon geçiren hastalarda Üçlümenli kateter
- q Öncesinde antifungal kullanımı riski azaltıyor

Blumberg HM, Clin Infect Dis 2001

---

---

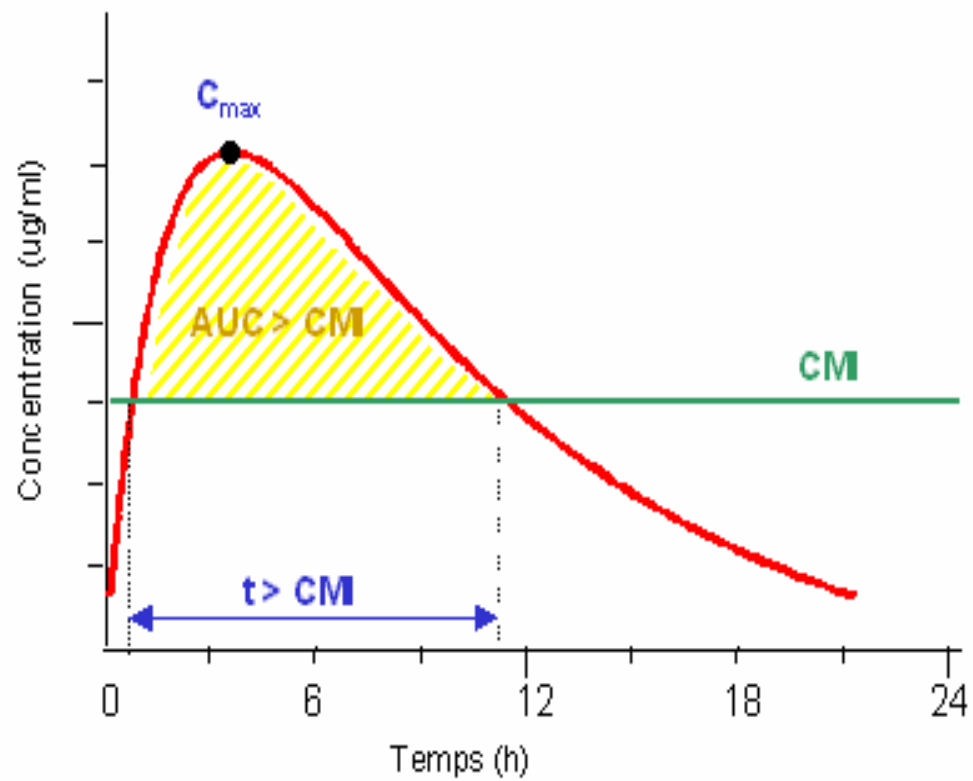
# Kandidoz İçin Risk Faktörleri

- n Yaş
- n Azotemi
- n SVK
- n Kemoterapi
- n Kolonizasyon
- n Uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
- n GVHD
- n Mukozit
- n Hemodiyaliz
- n Hiperglisemi
- n Nötropeni
- n TPN
- n Steroid kullanımı
- n Cerrahi(birden fazla, geniş, batın)

Lunel FMV, Diagn Microbiol Infect Dis 1999

---

# Farmakokinetik/Farmakodinamik



---

# Yoğun Bakım Hastasında FK Değişiklikler

- n Dağılım hacmi( $V_d$ ) artar
  - n Klirens artar
  - n Yarılanma ömrü
  
  - n Stres ve sepsis:  $V_d$  artar-yarılanma ömrü azalır
-

---

# FK/FD

- n Bakteriyel eradikasyon
    - Prognoz
    - Direncin önlenmesi
  - n Toksisitenin azaltılması
  - n Maliyetin azaltılması
-

# Farmakodinamik Parametreler

- n Konsantrasyona bağılı öldürme  
C<sub>max</sub>/MIC  
Aminoglikozidler için 10-12  
AUC/MIC=AUIC  
Siprofloksasin-P.aeruginosa  
(<110 ise direnç gelişme riski yüksek)
- n Florokinolon-VİP AUC/MIC > 125
- n Konsantrasyondan bağımsız öldürme  
T > MIC = %40

---

# Sürveyans Kültürleri

- n VİP'de MDR olasılığını tahmin etmede yararlı
- n Duyarlılık %69
- n Özgüllük %96
- n Daha az oranda geniş spektrumlu antibiyotik başlanması

Depuydt P Intensive Care Med 2008

---

---

# Enfeksiyon Hastalıkları Pratiđi

1.Yeterli Ampirik Tedavi

2.Direnç gelişiminin en aza indirilmesi

Paterson DL, Clin Infect Dis 2003



# Prospektif, Kohort Çalışma YBÜ'ne Yatırılan Hastalar

- q 2000 hasta, 655'inde klinik enfeksiyon (%80.5 pozitif kültür)
- q 169 yetersiz tedavi, 486 yeterli tedavi
- q Yetersiz tedavi alan 169 hasta

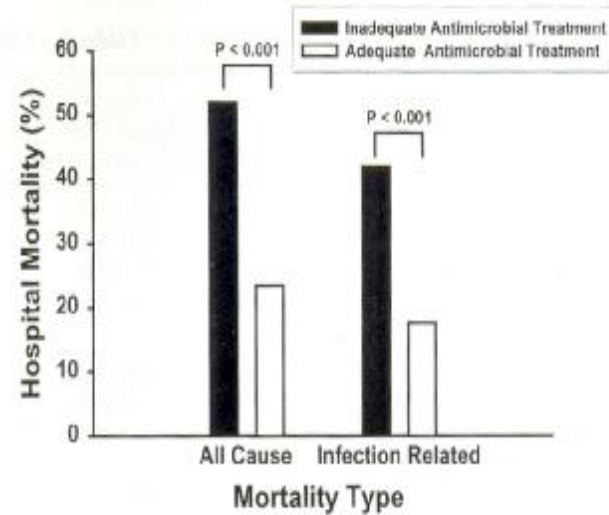
TKE-HKE	%45.2
HKE	%34.3
TKE	%17.1

q Enfeksiyona bađlı mortalite:  
Yetersiz tedavi alanlarda mortalite %42  
Yeterli tedavi alanlarda mortalite %17.7  
p<0.001

q Yetersiz antimikrobik tedavi AOR 4.26, p<0.001

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

q En sık bakteriler  
MRSA  
MDGNB  
Candida spp.  
VRE



Kollef MH, Chest 1999

---

# Kan Dolaşımı Enfeksiyonu-Prognoz

- q YBÜ, 1997-1999, 4913 hasta
- q 492 hastada KDE(%10)
- q 189 hastada ölüm(%38.4)
- q Yeterli AB-mortalite %28.4
- q Yetersiz AB-mortalite %61.9,  $p<0.001$ , RR 2.18
- q KDE ile ilişkili mortalite %11.9-%29.9,  $p<0.001$ , RR 2.52
- q Hastanede ölüm için yetersiz AB en önemli risk

AOR 6.86,  $p<0.001$

Ibrahim EH, Chest 2000

---

- 
- q Yeterli AB-Önceden AB %48.1
  - q Yetersiz AB-Önceden AB %71.4  $p < 0.001$

- q Etken(n) Yetersiz AB(%)

VRE(17)	100
Candida spp.(41)	95.1
MRSA(46)	32.6
KNS(96)	21.9
P.aeruginosa(22)	10

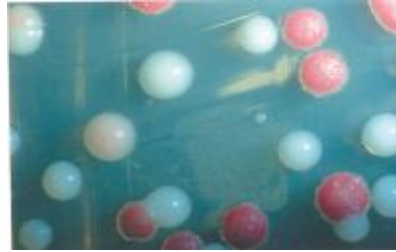
- q Candida spp.-yetersiz Antimik- AOR 51.86
- q Önceden AB-yetersiz AB- AOR 2.08

# Tedavide Gecikme-Prognoz

- q 107 VIP
- q 33 hastada(%30.8) tedavi gecikmesi ( $\geq 24$  saat)
- q 33 hastada gecikme
  - 6 hastada ampirik tedaviye dirençli etken
  - 25 hastada order gecikmesi
  - 2 hastada uygulamada gecikme
- q Gecikmiş tedavi-Mortalite  $23/33 = \%69.7$
- q Gecikme yok-Mortalite  $21/74 = \%28.4$   $p < 0.01$
- q VIP-Mortalite  $\%39.4 - \%10.8$   $p = 0.001$

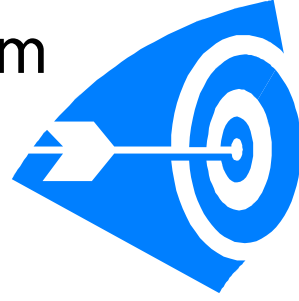
---

# Deeskalasyon Tedavi Yöntemi



# Deeskalasyon Tedavi Yöntemi

- q En uygun geniş spektrum ile hemen başla
- q Daha sonra kültür ve duyarlılığa göre spektrumunu daralt (tedaviyi zayıflatmadan)
- q Uygun doz
- q Uygun doz araları
- q Optimum tedavi
- q Serum düzeyleri
- q İlaç etkileşimleri
- q Tedavi süresi



- q Enfeksiyon yeri ve ciddiyeti
- q Hastaya ait faktörler
- q Lokal epidemiyoloji ve direnç oranları



# Deeskalasyon-Örnekler

- q YBÜ:A.baumannii, P.aeruginosa, MRSA
- q 60 yaş erkek hasta
- q YBÜ-7.gün-VİP
- q Önceden AB kullanmamış
- q Sefoperazon/sulb veya karbapenem + AG + Glikopeptid
- q ETA Gram boyama: gram negatif basiller
- q Glikopeptide gerek yok
- q Tedavinin 3.gününde ETA: 100000 kob/ml P.aeruginosa-seftazidim, sefepim, CFP/Sulb, karbapenem, amikasin duyarlı
- q Seftazidim + amikasin

# Deeskalasyon-Örnekler

- q 40 yaşında bayan hasta
- q YBÜ'de 3.gün, SVK mevcut ve mekanik ventilasyon desteğinde
- q KİKDE(çıkış yerinde pürülan akıntı) + Ağır sepsis
- q Glikopeptid + Karbapenem + AG + Kateterin çekilmesi
- q Tedavinin 4.günü periferik kan ve kateterden alınan kan kültürlerinde MSSA
- q Ampirik tedavi kesilir
- q Sefazolin başlanır

---

# Dar Spektrumlu Ampirik Tedavi

Yenidođan sepsisi

YBÜ-1

Erken sepsis:Pen G+Tobramisin

Geç Sepsis:Flukloksasilin+Tobramisin

YBÜ-2

Sefotaksim+ Ampisilin

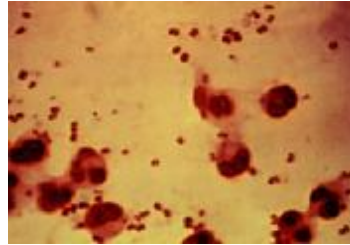
Sonuç:Dirençli gram negatif çomak kolonizasyonunda anlamlı artış

Man P, Lancet 2000

---

---

# Tedavi Süreleri



---

# Tedavi Süreleri

- n Kanıta dayalı bilgi eksikliği
  - n Merkezler arasında farklılıklar
  - n Daha uzun süre tedavi
    - Dökümente edilmiş enfeksiyonlar
    - Dirençli bakteriler
    - Klinik tablo ağırlığı
  - n Kısa süreli tedavi: Başarısızlık ve nükslere neden olur hipotezi
  - n Uzun süreli tedavi: Direnç, yan etkiler, maliyet
  - n >10 gün=uzun süreli tedavi
-

---

# YBÜ-Bakteriyemi Tedavisi

- n 34 ülkeden 254 YBÜ(%84 Avrupa)
- n Bakteriyemi oranı %6.1
- n Fungemi oranı %0.6
- n Ülkeler arasında 10 gün ve üzeri antibiyotik kullanan YBÜ oranı açısından fark mevcut
  - Primer bakteriyemi %3.5-%75
  - NP-bakteriyemi %16.7-87.5
  - Peritonit-bakteriyemi %20-%98.3

Corona A, J Antimicrob Chemother 2003

---

---

# Hastane Kökenli Pnömoniler

- n Klasik tedavi süreleri(eski öneriler):14-21 gün
- n Uzamış tedavi: Dirençli bakterilerle kolonizasyon
- n VİP: Uygun antibiyotik tedavisine ilk 6 günde iyi klinik yanıt
- n VİP: 8 günlük tedavi 15 gün kadar etkili  
(P.aeruginosa?, A.baumannii?)

ATS/IDSA guidelines Am J Respir Crit Care Med 2005

---

# Ventilatörle İlişkili Pnömoni Tedavisinde 8 ile 15 Günlük Sürelerin Karşılaştırılması

- n Prospektif, randomize, çift-kör
- n 51 YBÜ, 1999-2002
- n 401 VİP(BAL ile tanı almış)
- n 197 hasta 8 gün, 204 hasta 15 gün
- n Primer değerlendirme hedefleri :28 gün izlem
  - Ölüm
  - Rekürrens
  - Antibiyotiksiz gün
- n Sekonder değerlendirme hedefleri
  - MV(-) gün, YBÜ'de kalış vd.

Chastre J, JAMA 2003

---

# Ventilatörle İlişkili Pnömoni Tedavisinde 8 ile 15 Günlük Sürelerin Karşılaştırılması

- n Erken dönem VİP ve 15 gün içinde antibiyotik almayan olgular çıkarılmış
- n Bronkoskopi sonrası 24 saat içinde uygun ampirik tedavi başlanan hastalar
- n Ampirik tedavi: ATS klavuzu-Kombinasyon
- n Relaps ya da rekürrens: BAL tekrarı

Chastre J, JAMA 2003

---

# Ventilatörle İlişkili Pnömoni Tedavisinde 8 ile 15 Günlük Sürelerin Karşılaştırılması

## n 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

# Ventilatörle İlişkili Pnömoni Tedavisinde 8 ile 15 Günlük Sürelerin Karşılaştırılması

## n Antibiyotiksiz gün sayısı

8 günlük tedavi: 13.1

15 günlük tedavi: 8.7      $p < 0.001$

## n Geniş spektrumlu antibiyotiksiz gün sayısı

8 günlük tedavi: 18.4

15 günlük tedavi: 15.3      $p < 0.01$

## n Çoğul dirençli bakterilerle rekürrens 8 günlük tedavi grubunda daha az(%42.1-%62.3, $p = 0.04$ )

Chastre J, JAMA 2003

---

# Kateterle İlişkili Kan Dolaşımı Enfeksiyonları

- n S.aureus:14 gün
- n GNB:10-14 gün
- n KNS:5-7 gün

Mermel LA, Clin Infect Dis 2001

---

---

# Kateterle İlişkili Üriner Sistem Enfeksiyonları

- n Sepsis bulguları olan hastalarda önerilen tedavi süresi 7-14 gün

Warren JW, Infect Dis Clin North Am 1997  
Leone M, Microbes and Infect 2004

---

---

# İntraabdominal Enfeksiyonlar

- n İntraabdominal enfeksiyonlar: Tedavi süresi 5-7 günden fazla olmamalıdır
- n 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, Am J Surgery 2004

---

---

# Sepsiste Sağkalım Kampanyası

- n Kültür alınması
- n Mümkün olan en kısa sürede antibiyotik tedavisi
- n De-eskalasyon
- n Tedavi süresi 7-10 gün

Dellinger RP Intensive Care Med 2008

---

---

Yeni antibiyotikler ?  
Direnç oranları alarm veriyor!



**DİRENÇ GELİŞİMİNİ  
YAVAŞLATABİLİR MİYİZ?**

---

---

# Dirençli Bakterinin Ortaya Çıkışının ve Yayılmasının Önlenmesi

- n Enfeksiyonun önlenmesi
- n Enfeksiyon kontrolü
- n Antibiyotik tedavi sürelerinin kısaltılması
- n Kullanılan antibiyotik miktarının azaltılması

Chastre J Eur Respir Rev 2007

---

---

# Direncin Ortaya Çıkışını ve Yayılmasını Önleme Stratejileri

n Antibiyotik kullanım stratejileri

n Antibiyotik dışı stratejiler

Enfeksiyon kontrolü

İnvazif işlemlerde aseptik yöntemler

Dezenfeksiyon

İzolasyon

Kollef MH, Crit Care Med 2001

---

---

# Direncin Ortaya Çıkışını ve Yayılmasını Önleme Stratejileri

## q Antibiyotik kullanım stratejileri

Klavuz ve protokoller

Formülerde kısıtlama

Doğru endikasyon(Tanı yöntemleri)

YBÜ'ne özgül antibiyogramlar

Uygun ampirik tedavi

Antibiyotik kombinasyonları

Farmakodinamik parametreler

Rotasyon şeklinde kullanım

Bilgisayar destekli programlar

---

---

# Yazılı Protokol-Rasyonel Kullanım

- q 7 yataklı YBÜ
- q 1995 öncesi tedavileri konsültan, asistan veya YBÜ uzmanı
- q 1995'de
  - Ampirik tedavi protokolleri
  - 3.-7. ve 10.günlerde gözden geçirme
  - Florokinolonların oral kullanımı
  - Aminoglikozidler 5-7 gün

# Yazılı Protokol-Rasyonel Kullanım

## q Sonuçlar

- 1994-1998 HE'lerinde deęişiklik 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)

## q Dirençli bakterilerde azalma 3 yıl sonra

Geissler A, Intensive Care Medicine 2003

---

# Kısıtlı Antibiyotik Kullanımı

- q 575 yataklı bir hastane
- q Cerrahi YBÜ'de kontrol edilemeyen İMP-R Acinetobacter spp. epidemisi
- q Amikasin, seftazidim, siprofloksasin, ofloksasin, flukonazol ve tikarsilin/klavulanik asit için enfeksiyon hastalıkları onayı
- q Sonuç
  - Antibiyotik kullanımı ve harcamalarda azalma
  - Antibiyotik duyarlılık oranlarında artma

White AC, Clin Infect Dis 1997

---

---

# Klinik Klavuz Kullanımı-Tedavi Süresi

- n VİP tedavi klavuzu
- n Klavuz öncesi(52 hasta) ve sonrası(52 hasta) dönem karşılaştırılması
- n Uygun ampirik tedavi: %48-%94.2,  $p<0.001$
- n Antibiyotik süresi:  $14.8\pm 8.1$  gün- $8.6\pm 5.1$  gün,  $p<0.001$
- n İkinci VİP atağı: %24-%7.7,  $p=0.03$
- n Mortalite ve yatış sürelerinde fark yok

Ibrahim EH, Crit Care Med 2001

---

# VİP-Antibiyotik Kesilme Politikası

- n Klinik tanıya dayalı VİP olguları
- n Randomize, iki grup mevcut
- n 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
- n 290 VİP: 154 Antibiyotik kesilme grubu, 148 müdahale edilmeyen grup
- n Antibiyotik süreleri: 6±4.9 gün-8±5.6 gün, p=0.001
- n Prognoz açısından fark yok

Micek ST, Chest 2004

---

## ÖZET

- q Yetersiz ampirik tedavi-Mortalite artışı
  - q Tedavide gecikme-Mortalite artışı
  - q Ampirik antibiyotik tedavisi: Tüm riskleri ve ilkeleri gözönüne alarak hastaya göre ayarla
  - q 3.ve 7.günlerde tanı ve tedaviyi sorgula
  - q Kültür-Antibiyogram sonucuna göre mutlaka spektrumu gözden geçir ve uygunsa spektrumu daralt
  - q Tedavi sürelerini hergün tartış
  - q Multidisipliner yaklaşım
-