



Antibakteriyel Profilaksi

Dr. Halis Akalın

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

İzlediğiniz nötroopenik hastaya profilaktik antibakteriyel veriyor musunuz?

- A-Tüm yüksek riskli olgulara veriyorum
- B-Hayır vermiyorum
- C-Seçilmiş yüksek riskli olgulara veriyorum
- D-Sadece allojeneik HKHT olgularına veriyorum

Sunum Planı

- FEN ve risk değerlendirilmesi
- FEN ve bakteriyemiler
- Antibakteriyel profilaksi çalışmaları
- Antibiyotiklere direnç gelişmesi ve kollateral hasar
- Florokinolonların durumu
- Sonuç

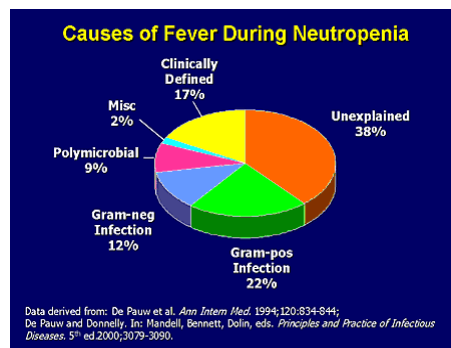
Kemoterapi - Nötropeni

- Ciddi bakteriyel enfeksiyon riski
- Tüm kanser hastaları için aynı risk mevcut değil
 - Nötropeni derinliği ve süresi
 - Altta yatan hastalık

Segal BH, Freifeld AG. J Natl Compr Canc Netw 2007

Ateş Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi

- Solid tm – FEN %10-50
- Hematolojik malignite – FEN >%80
- Ateş
 - %20-30 Klinik olarak dokümente enfeksiyon
 - %10-25 Bakteriyemi
 - %45-70 Açıklanamayan



Freifeld AG et al. Clin Infect Dis 2011

Enfeksiyon İnsidansı

- KT yoğunluğu
 - Akut lösemi, non-Hodgkin lenfoma, otolog HKHT(yüksek)
 - Solid tm(düşük)
- Neoplastik hastalığın durumu
 - Akut lösemi
 - Aktif hastalık 12.9/1000 gün
 - Komplet remisyon 5.7/1000 gün
 - Solid tm
 - Aktif hastalık 8.2/1000 gün
 - Komplet remisyon 6/1000 gün

Viscoli C, Castagnola E. PPID 2010
Auletta JJ et al. J Pediatr Hematol Oncol 1999

Kemoterapi Yoğunluğu – Enfeksiyon

- Akut lösemi, non-Hodgkin lenfoma, HKHT hazırlama rejimleri
 - 37.7 atak/1000 nötropenik gün
 - Nötropenik periyodların %64'ünde ateş
- Solid tm(agresif tedavi)
 - 24.7 atak/1000 nötropenik gün
 - Nötropenik periyodların %32'sinde ateş
- Akut lösemi ve non-Hodgkin lenfoma (konsolidasyon)
 - 5 atak/1000 nötropenik gün
 - Nötropenik periyodların %9'unda ateş

Risk Değerlendirmesi

- Ampirik antibiyotik tedavisi seçimi
 - IV ya da PO
 - Yatırılarak ya da ayakta
 - Süre
- Profilaksiden yararlanacak hastanın seçimi

Freifeld AG et al. Clin Infect Dis 2011

Yüksek Riskli Hasta

- Nötropeni > 7 gün ve $MNS \leq 100/mm^3$
ve/veya
- Hipotansiyon, pnömoni, yeni başlayan karın ağrısı, nörolojik değişimler
- MASCC < 21

Freifeld AG et al. Clin Infect Dis 2011

Düşük Riskli Hasta

- Nötropeni süresi ≤ 7 gün veya komorbidite yok
- MASCC > 21

Freifeld AG et al. Clin Infect Dis 2011

MASCC Risk İndeksi Skoru

- Hiç semptom gözlenmeyen veya hafif semptomlarla seyreden febril nötropeni atağı (5)
- Hipotansiyon olmaması (5)
- KOAH olmaması (4)
- Geçmişte mantar enfeksiyonu olmayan solid tümör veya hematolojik malignite (4)
- Parenteral sıvı ihtiyacı yok (3)
- Orta düzeyde semptomlarla seyreden febril nötropeni atağı(3)
- Hastaneye yatış ihtiyacı olmaması(3)
- Yaş < 60 (2)

Freifeld AG et al. Clin Infect Dis 2011

Nötropenik Hasta – Profilaksi Hedefleri

- Ampirik tedavi gereken FEN atağının azalması
- Bakteriyel enfeksiyonların azalması
- Toplam ve enfeksiyona bağlı mortalitede azalma

Meunier F, Lukan C. European J Cancer 2008

FEN - Bakteriyemi

- 2142 hasta, 499(%23) bakteriyemi
- Bakteriyemik hastalarda
 - Hematol malignite/solid tm 2.7/1
- Hematolojik malignitelerde mortalite
 - Bakteriyemik %9
 - Bakteriyemi yok %4, $p<0.001$
- Solid tümörlerde mortalite
 - Bakteriyemik %13
 - Bakteriyemi yok %3, $p<0.001$

FEN - Bakteriyemi

- 168(%34) gram negatif bakteriyemi
 - Komplikasyon oranı %40
 - Mortalite %18
- 283(%56) gram pozitif bakteriyemi
 - Komplikasyon oranı %25
 - Mortalite %5
- Proflaksi gram negatif bakteriyemi oranlarını azaltmış($p<0.001$)

FEN - Bakteriyemiler

- 1960-1970 Gram negatifler
- 1980-1990 Gram pozitifler

- Avrupa'da çok merkezli çalışma
 - 1997-2005 yılları
 - 2142 hasta
 - 499(%23) bakteriyemi atağı
 - 168(%33.6) Gram negatif
 - 283(%56.7) Gram pozitif
 - 48(%9.7) Polimikrobik

Fenkült Çalışması

- Ankara, Gazi, Hacettepe, Marmara ve Cerrahpaşa
- 2005-2008
- AML(%42), ALL(%21)
- Hematolojik maligniteli hastaların FEN atakları – Kan kültürleri
- 261 hastadan 287 izolat - %46 Gram pozitif
- Başlangıç enfeksiyon etkenleri
 - S. epidermidis*(%29)
 - E. coli*(%23)
 - K. pneumoniae*(%11)
- GSBL oranı %20.4 , *E.coli*'de kinolon direnci %38

Fenkült Çalışması

- 62 hastada araya giren bakteriyemi(KDE)
 - S.epidermidis*(%26)
 - E.coli*(%11)
 - Acinetobacter* spp.(%10)
 - K.pneumoniae*(%6)
- ESBL %37.5

Korten V ve ark. 9. Febril Nötropeni Simpozyumu 2010

FEN – Bakteriyemiler - UÜTF

- 2011, FEN , Erişkin Hematoloji Kliniği
- Kan kültürü sonuçları
- 295 izolat
- %58.9 Gram pozitif
- *E. coli* siprofloksasin duyarlılığı %54
- *K.pneumoniae* siprofloksasin duyarlılığı %94
- *E. coli* – GSBL %28

Solid Tümör ve Lenfomalarda Kemoterapi Sonrası Antibakteriyel Profilaksi

- Randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü
- 7 günlük levofloksasin(500 mg) profilaksisi
- 16 yaş ve üzeri
- 6 kemoterapi siklüsüne kadar çalışmada kalabilme
- Primer hedef: FEN insidansı
- Sekonder hedef: Olası enfeksiyonların insidansı

Cullen M et al(SIGNIFICANT). N Engl J Med 2005

Solid Tümör ve Lenfomalarda Kemoterapi Sonrası Antibakteriyel Profilaksi

- 1999-2003, 1565 hasta, İngiltere
- 784 plasebo ve 781 levofloksasin
- Toplam 6869 siklus

Cullen M et al(SIGNIFICANT). N Engl J Med 2005

Solid Tümör ve Lenfomalarda Kemoterapi Sonrası Antibakteriyel Profilaksi

- İlk kemoterapi siklüsü sonrası ateş atağı
 - Levofloksasin 27/781(%3.5)
 - Plasebo 62/784(%7.9), RR 0.44, $p<0.001$
- Yüksek olasılıklı enfeksiyon %28 azalma
RR 0.72, $p=0.005$
- Tüm siklüsler için
 - Levofloksasin 84/781(%10.8)
 - Plasebo 119/784(%15.2), RR 0.71, $p=0.01$
- Yüksek olasılıklı enfeksiyon %18 azalma
RR 0.82, $p=0.004$

Table 1: Results of the SIGNIFICANT trial

	Levofloxacin	Placebo
Cycle 1 febrile episode	3.5%	7.9%
Cycle 1 probable infection	14%	19.4%
Cycle 1 hospitalization for infection	6.7%	10.3%
Any cycle febrile episode	10.8%	15.2%
Any cycle probable infection	34.2%	41.5%
Any cycle hospitalization for infection	15.7%	21.6%

- Hastaneye yatışta anlamlı azalma
- Ciddi enfeksiyon(sepsis, ölüm, her ikisi)
 - Levofloksasin %1
 - Plasebo %2, p=0.15
- Mortalite
 - Levofloksasin 4 hasta
 - Plasebo 4 hasta

Solid Tümör ve Lenfomalarda Kemoterapi Sonrası Antibakteriyel Profilaksi

- Mikrobiyolojik sonuçlar
 - Febril atak veya yüksek olasılıklı enfeksiyon nedeni olabilecek bakteri izolasyonu

Levofloksasin	Plasebo
%7.2	%14.6
%4.6	%12.6
- 37 atakta Gram negatif bakteri izolasyonu
 - 13'ünde FQ duyarlılık bilgisi mevcut
 - 12'si duyarlı ve plasebo grubundan gelen izolat dirençli
- Bakteriyemi: Levofloksasin 8, Plasebo: 18

Kanser ve Nötropenili Hastalarda Antibakteriyel Profilaksi

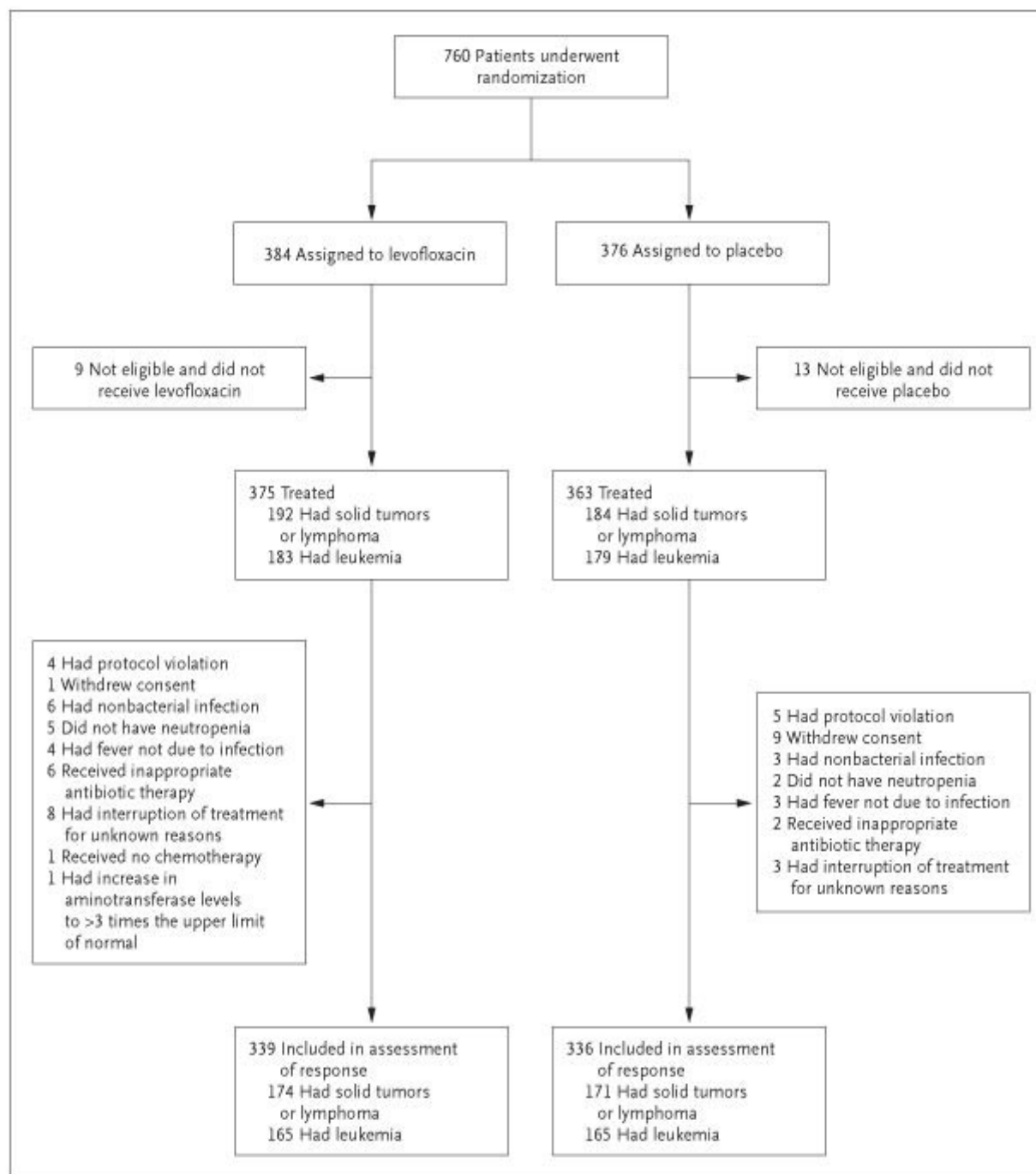
- Akut lösemi, solid tm, lenfoma
- Allojeneik HKHT çalışma dışı
- MNS < 1000/mm³, > 7 gün
- Prospektif, çift-kör, randomize, plasebo-kontrollü
- 2001-2003, İtalya'da 35 merkez
- Levofloksasin 500mg/gün, nötropeniden çıkıncaya kadar

Bucaneve G et al(GIMEMA). N Engl J Med 2005

Kanser ve Nötropenili Hastalarda Antibakteriyel Profilaksi

- Primer hedef: Ampirik tedavi gerektiren ateş
- Sekonder hedef:
 - Dokümente edilen enfeksiyonlar
 - Parenteral antibiyotikler
 - Nötropeniden çıkışta sürvi
 - Tedaviye uyum

Bucaneve G et al(GIMEMA). N Engl J Med 2005



Kanser ve Nötropenili Hastalarda Antibakteriyel Profilaksi

- 760 nötropenik hasta
- 384 levofloksasin, 376 plasebo
- FEN gelişen hasta
 - Levofloksasin 243/375(%65)
 - Plasebo 308/363(%85),RR 0.74, p=0.001
- 1 FEN atağını önlemek için 5 hastaya profilaksi

Bucaneve G et al(GIMEMA). N Engl J Med 2005

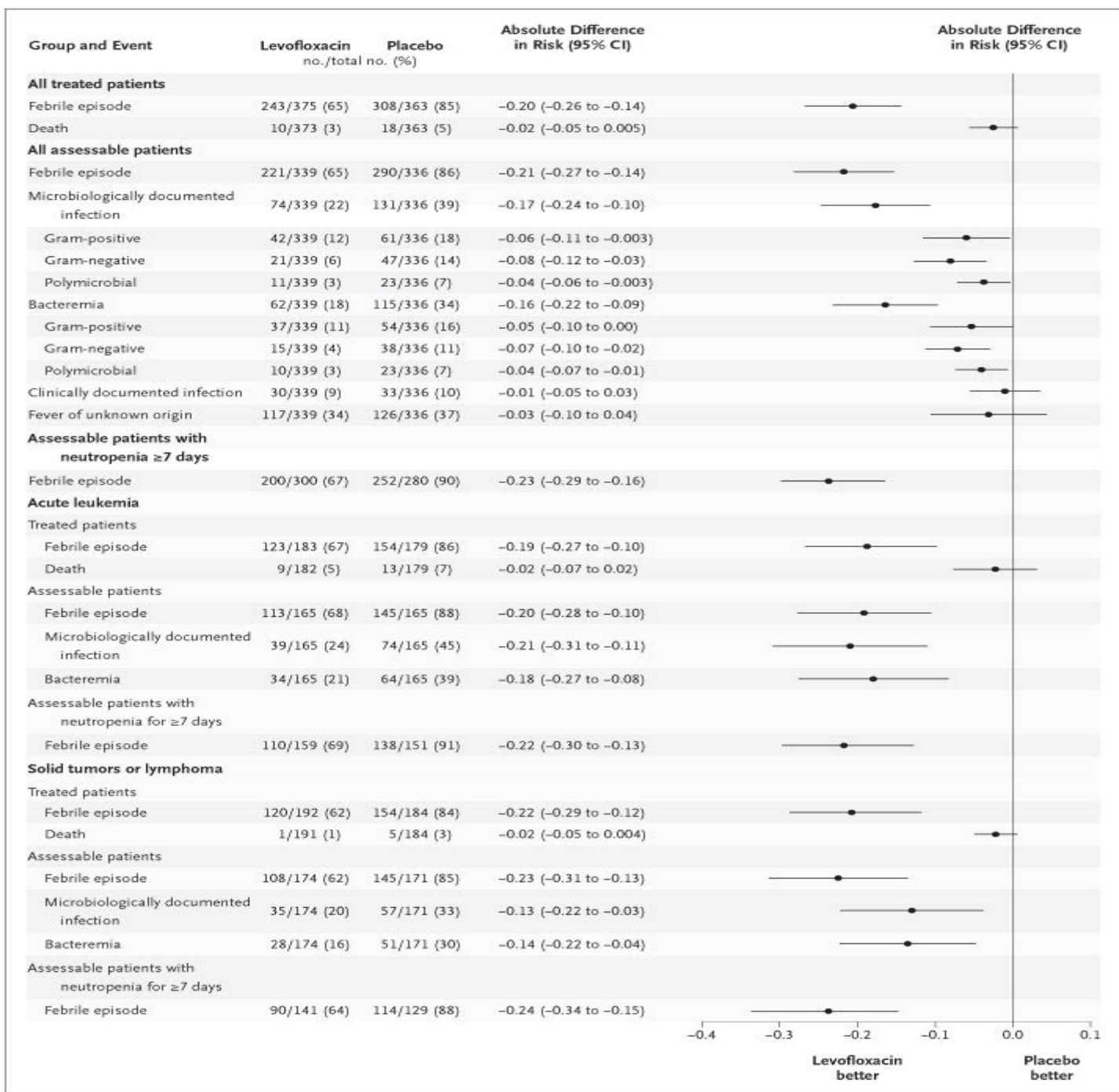


Table 2: Results of the GIMEMA trial

	Levofloxacin	Placebo
Fever	65%	85%
Death	3%	5%
Infection	22%	39%
Bacteremia	18%	34%

Mikrobiyolojik Değerlendirme

	Levofloksasin	Plasebo
Dokümanente Enf	74/339	131/336
Bakteriyemi	62	115
Gram pozitif	37	54
<i>S aureus</i>	0	10
Strep	5	9
Gram negatif	15	38
<i>E coli</i>	7	22
Bakteriyemi – Levofloksasin -R		
<i>E coli</i>	5/5	2/16

Levofloksasin ile Siprofloksasin + Phenethicillin Karşılaştırılması

- Açık etiketli, randomize, Hollanda, 2002-2005
 - 242 erişkin hasta
 - Primer hedef: Profilaksi başarısızlığı
 - Antibiyotik direncinin izlenmesi(Ekolojik etkiler)
 - Profilaksi başarısızlığı
 - Levofloksasin 89/122(%73)
 - Sipro + Phenethi 85/120(%70.8)
- RR 1.03, p=0.71

Table 1. Characteristics of patients included in the study

	Levofloxacin		Ciprofloxacin	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Total patients	122	50.4	120	49.6
Age, median, years (range)	55 (18–71)		54 (19–71)	
Gender				
Male	76	62.3	79	65.8
Female	46	37.7	41	34.2
Diagnosis				
ALL	10	8.2	10	8.3
AML	19	15.6	28	23.3
Multiple myeloma	46	37.7	39	32.5
Lymphoma	35	28.7	34	28.4
Myelodysplasia	4	3.3	3	2.5
Other	8	6.5	6	5.0
Stem-cell transplantation	86	70.5	78	65.0
Autologous stem cells	74	86.0	65	83.3
Allogeneic stem cells	12	14.0	13	16.7

All differences not significant.

ALL, acute lymphocytic leukaemia; AML, acute myeloid leukaemia.

Ekolojik Etkiler

- İlk dozdan önce ve daha sonra haftada bir boğaz ve rektal sürüntü kültürleri
- Boğaz kültürleri(Levo 448, Cipro 485)
 - VG Streptokoklar baskın
 - 1-4. günler VGS
 - Levo 111/122(%91)
 - Cipro 108/120(%90)
 - 4.gün sonrası Levo grubunda VGS hızlı azalma($p<0.0001$)

Ekolojik Etkiler

- 1-4. günler arasında izole edilen VGS
 - Levo grubunda 107/111(%96) levo duyarlı
 - Sipro + Phenethicillin grubunda 25/108(%23) sipro duyarlı, 71(%66) orta duyarlı, 30 hastada phenethicillin orta duyarlı
 - 4.günden sonra yüksek direnç oranları
- Rektal sürüntü(Levo 469, Sipro 503)
 - E.coli* ve diğer Enterik bakteriler
 - 4. günden sonra yüksek oranda eradikasyon
 - E.coli*'de çalışma boyunca levo grubunda 1, sipro grubunda 2 hastada direnç gelişmiş

Table 2. Pathogens isolated and their resistance patterns

	No. of patients with isolate			
	Levofloxacin		Ciprofloxacin	
	Total	Resistant	Total	Resistant
Surveillance cultures				
Gram-positive microorganisms				
VG streptococci, at baseline	111	2	108	12
VG streptococci, from day 4	67	17	101	51
β -Haemolytic streptococci, at baseline	12	0	16	0
β -Haemolytic streptococci, from day 4	2	0	1	0
<i>Staphylococcus aureus</i> , at baseline	7	0	6	0
<i>S. aureus</i> , from day 4	0	0	1	0
Gram-negative microorganisms				
<i>Escherichia coli</i> , at baseline	81	2	79	2
<i>E. coli</i> , from day 4	12	3	7	4
Other Enterobacteriaceae, at baseline	40	0	42	0
Other Enterobacteriaceae, from day 4	5	0	3	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0	2	0
Bacterial isolates				
Blood				
Coagulase-negative staphylococci	18	18	21	21
Enterococci	5	5	6	6
VG streptococci	0	0	2	2
<i>S. aureus</i>	0	0	1	1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	1	0	0
<i>Serratia marcescens</i>	1	0	0	0
Sputum or bronchoalveolar lavage fluid				
<i>Sten. maltophilia</i>	2	1	0	0
<i>Legionella pneumophila</i>	0	0	1	1
Other sites				
Enterococci	3	2	2	1

VG, viridans group.

Levofloksasin Profilaksisi - Ekoloji

- Tek merkezli, 823 hasta, 2004-2005, İtalya
- > 7 gün nötropeni
- 364(%44.2) hastada FEN ve 187(%22.7) hastada enfeksiyon(klinik veya dokümente)
- Levofloksasin profilaksisi(%39.4)
- 164 bakteri izolasyonu
- %23.2 *E.coli* (%20.1 FQ dirençli)
- FQ direnci için bağımsız risk faktörleri
 - Profilaksi($p < 0.001$), nötropeni > 7 gün($p = 0.02$)
- MRSA için bağımsız risk faktörleri
 - Profilaksi($p = 0.041$) , SVK($p = 0.036$)

Florokinolon Profilaksisi - Ekoloji

- Japonya, 2003-2009, Kan kültürleri
- 2003-2005, Nötropeni > 7 gün, levo 300 mg/gün
- 2006-2009 profilaksi uygulaması kaldırılmış

	2003-2005	2006-2009	
<i>E.coli</i>	6	29	
<i>P.aeruginosa</i>	2	23	<0.05
<i>K. pneumoniae</i>	1	14	<0.05
<i>Enterococcus</i> spp.	18	9	<0.01

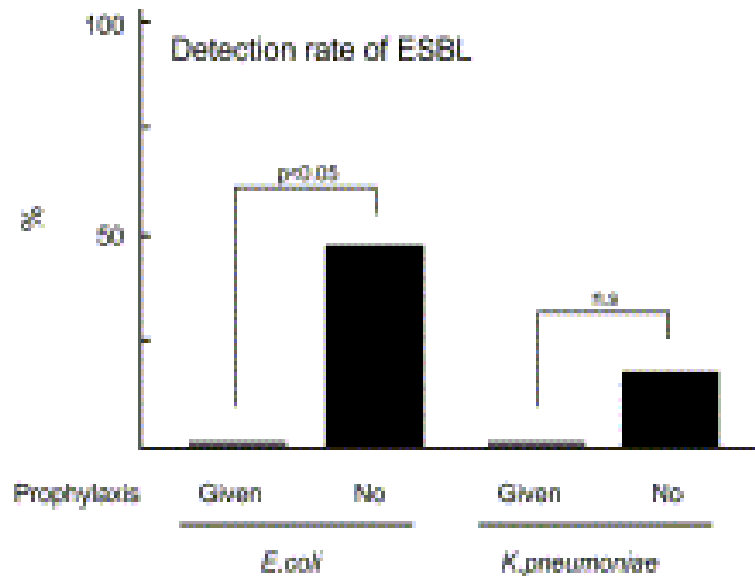
Chong Y et al. Int J Infect Dis 2011

Profilaksi verilen dönemde

E.coli-Levo-R %0

Profilaksi verilmeyen dönemde

E. coli-Levo-R %64 ,<0.01



Gram pozitiflerde levofloksasin direncinde anlamlı değişim yok

Levofloksasin Profilaksisi - Mortalite

- Almanya
- 12 ay levofloksasin profilaksisi(Faz 1)
- Profilaksinin kesilmesi(3 hafta – Faz 2)
- Levofloksasin profilaksisi(Faz 3)

Reuter S et al. Clin Infect Dis 2005

Table 3: Results of levofloxacin prophylaxis trial

	Phase 1: Levofloxacin Prophylaxis	Phase 2: No Prophylaxis	Phase 3: Levofloxacin Prophylaxis Restored
Febrile neutropenia	66.5%	88.9%	67.1%
Death due to infection	1%	33.3%	1.4%
Gram-negative rod bacteremia	4.8%	44.4%	5.7%
Gram-positive cocci bacteremia	18.7%	33.3%	17.1%

Antibiyotik Profilaksisi – Meta-analiz

- 1966-2011, 109 çalışma, 13579 hasta
- Mortalite
 - Toplam mortalitede azalma(RR 0.66)
 - Enfeksiyona bağlı ölüm riskinde azalma(RR 0.61)
- FEN
 - FEN gelişiminde azalma(RR 0.80)
 - Klinik enfeksiyonda azalma(RR 0.65)
 - Dokümanente enfeksiyonda azalma(RR 0.51)
- TMP ile FQ arasında farklılık yok(mortalite açısından)

ECIL-1 Klavuzu

- Akut lösemilerde ve HKHT hastalarında bakteriyel enfeksiyonların önlenmesinde etkilidir(I-A)
- Siprofloksasin veya levofloksasin ilk seçilecek antibiyotiktir(I-A)
- FQ direnci izlenmelidir(III-A)
- Yüksek doz siklofosfamid içeren rejimlerde, siprofloksasin-siklofosfamid etkileşiminden kaçmak için profilaksi 24-48 saat geciktirilmelidir (III-A)

Meunier F, Lukan C. European J Cancer 2008

HKHT – Bakteriyel Enfeksiyonun Önlenmesi Klavuzu

- Erken hastalığın önlenmesi(ilk 100 gün)
 - Beklenen nötropeni ≥ 7 gün –
Florokinolon(B-I)
 - Gram pozitiflere etkili antibiyotik
eklenmesi endikasyonu yoktur(D-III)
 - Sadece erişkinler için
- Geç hastalığın önlenmesi(>100 gün)
 - Allojeneik HKHT + Kronik GVHD:
Pnömonoklara etkili profilaksi(A-III)

IDSA Klavuzu - 2010

- Florokinolon profilaksisi: Beklenen MNS $\leq 100/\text{mm}^3$ ve > 7 gün(B-I)
- Oral mukozit ve buna bağlı VGS risk artışı – Levofloksasin
- Gram negatif basillerde FQ direnç izlemi(A-II)
- Gram pozitiflere etkili antibiyotik eklenmesi önerilmez(A-I)
- Düşük riskli hastalara(nötropeni < 7 gün) önerilmez(A-III)

Freifeld AG et al. Clin Infect Dis 2011

Kore FEN Klavuzu - 2011

- Düşük enfeksiyon riski
 - Beklenen nötroopeni < 7 gün
 - Solid tümörler için standart kemoterapi
- Orta düzeyde enfeksiyon riski
 - Beklenen nötroopeni 7-10 gün
 - Otolog HKHT
 - Lenfoma
 - Multipl myeloma
 - KLL
 - Pürin analogları ile tedavi: Fludarabin, Klofarabin, nelarabin, 2-CdA

Kore FEN Klavuzu - 2011

- Yüksek enfeksiyon riski
 - Beklenen nötropeni > 10 gün
 - Allojeneik HKHT
 - Akut lösemi: indüksiyon, konsolidasyon
 - Alemtuzumab tedavisi
- Orta ve yüksek riskli hastalara profilaksi önerilmekte(A-I)
- Profilaksi için Florokinolonlar önerilmekte(A-I)
- Profilaksiye nötropeniden çıkana kadar devam edilmeli(500-1000/mm³)(B-III)

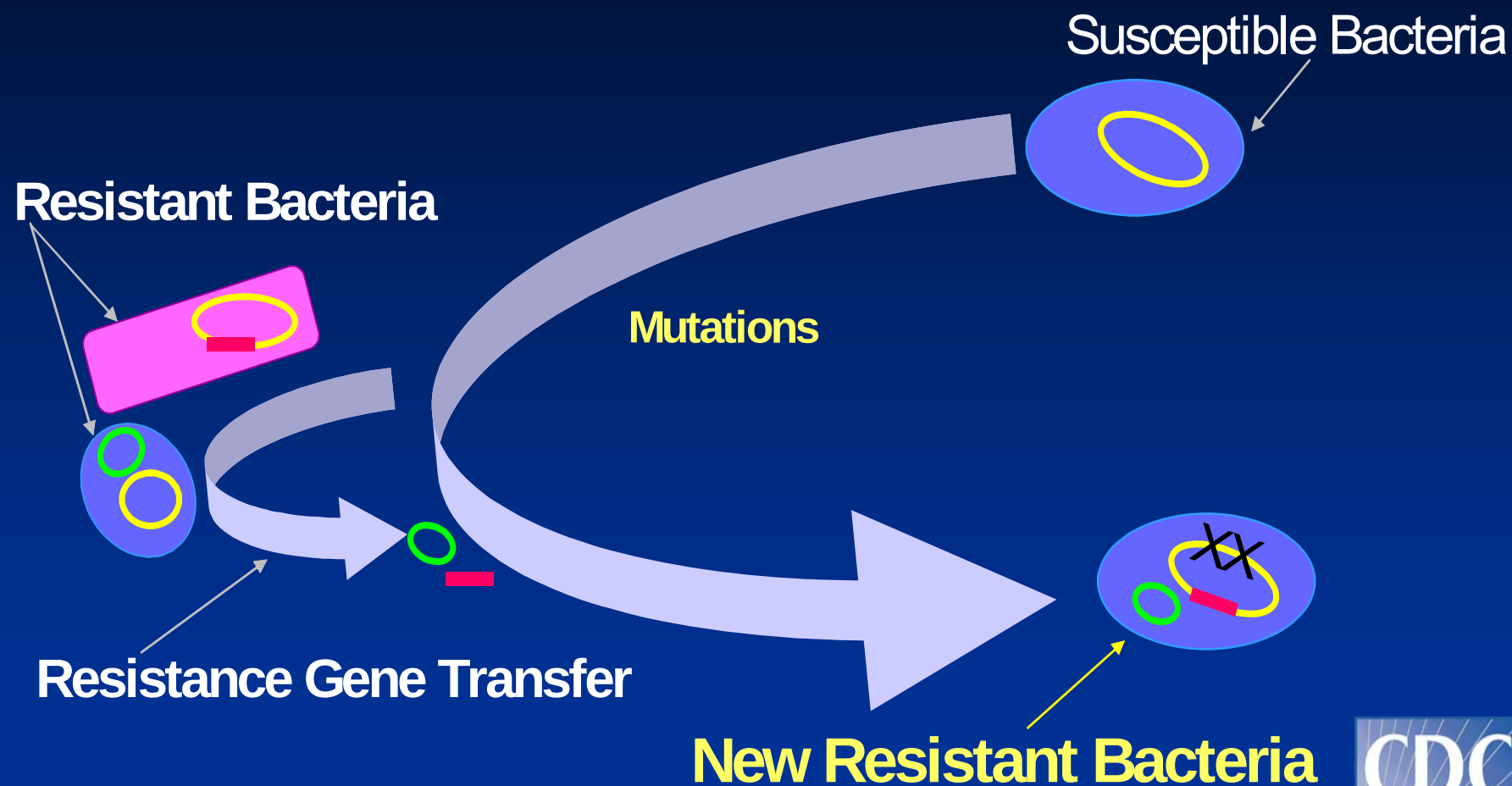
Antibiyotik Kullanımı-Direnç İlişkisi

- 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

Schlaes DM et al. Clin Infect Dis 1997

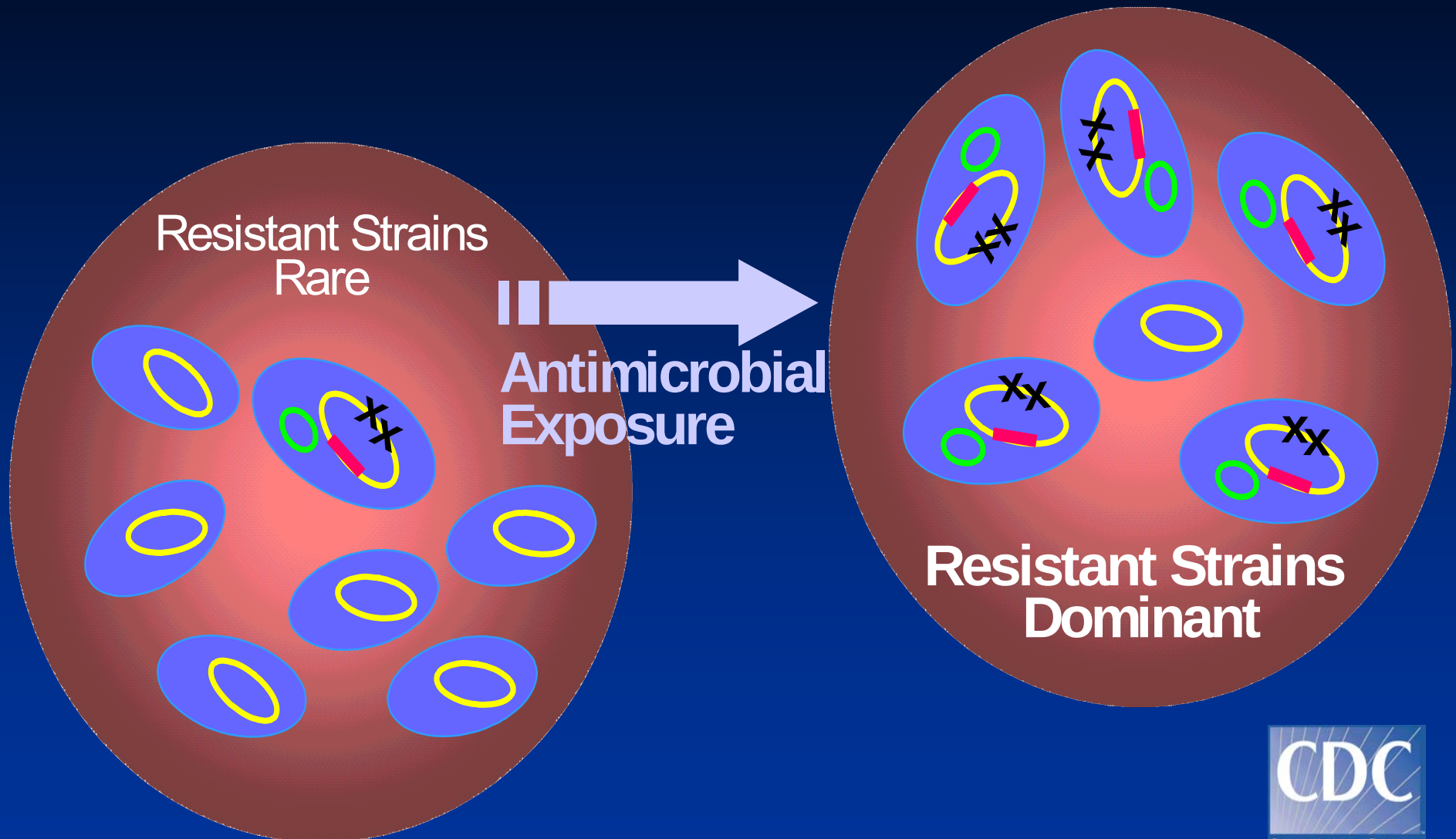


Emergence of Antimicrobial Resistance

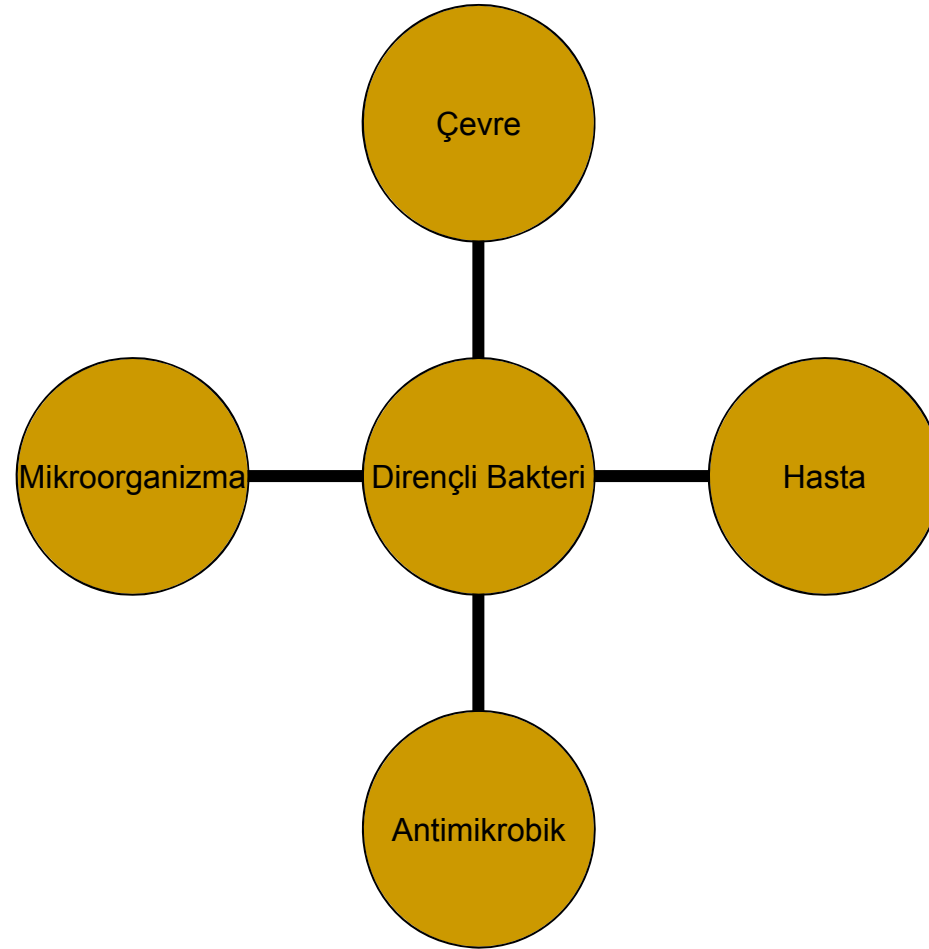




Selection for antimicrobial-resistant Strains



Antibiyotik Direncinin Belirleyicileri



Kollateral Hasar

Antibiyotik tedavisinin ekolojik etkileri

- Antibiyotik tedavisine bağlı 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

HITIT-II-2007 Duyarlılık

- *Escherichia coli* - GSBL(+)-%42
- *Klebsiella pneumoniae* - GSBL(+)-%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

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



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

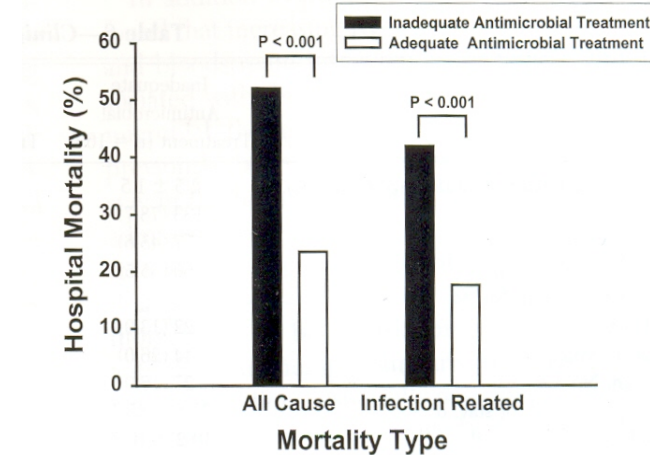
Kollef MH et al. Chest 1999

- ❑ 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

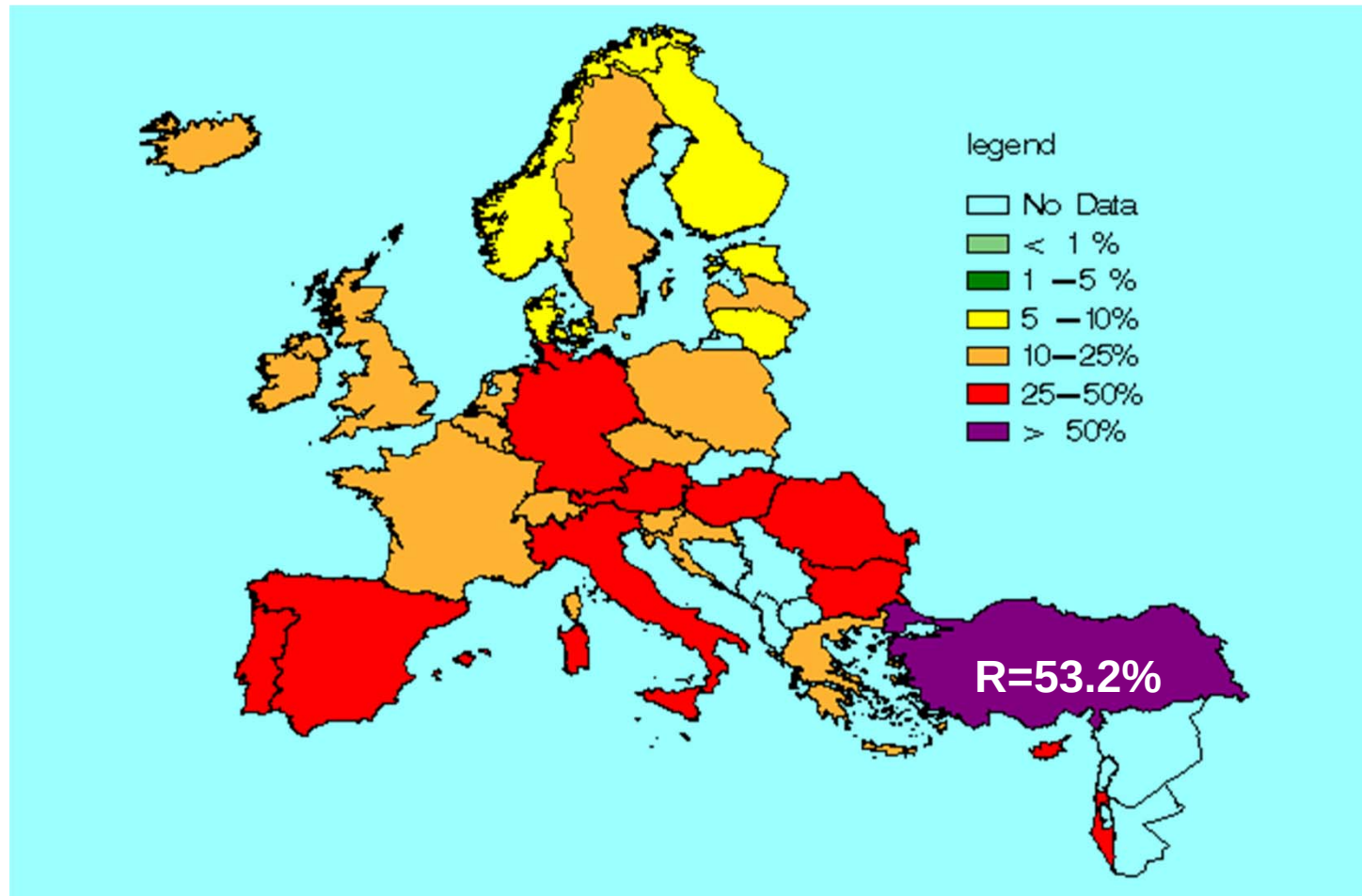


Kollef MH et al. Chest 1999

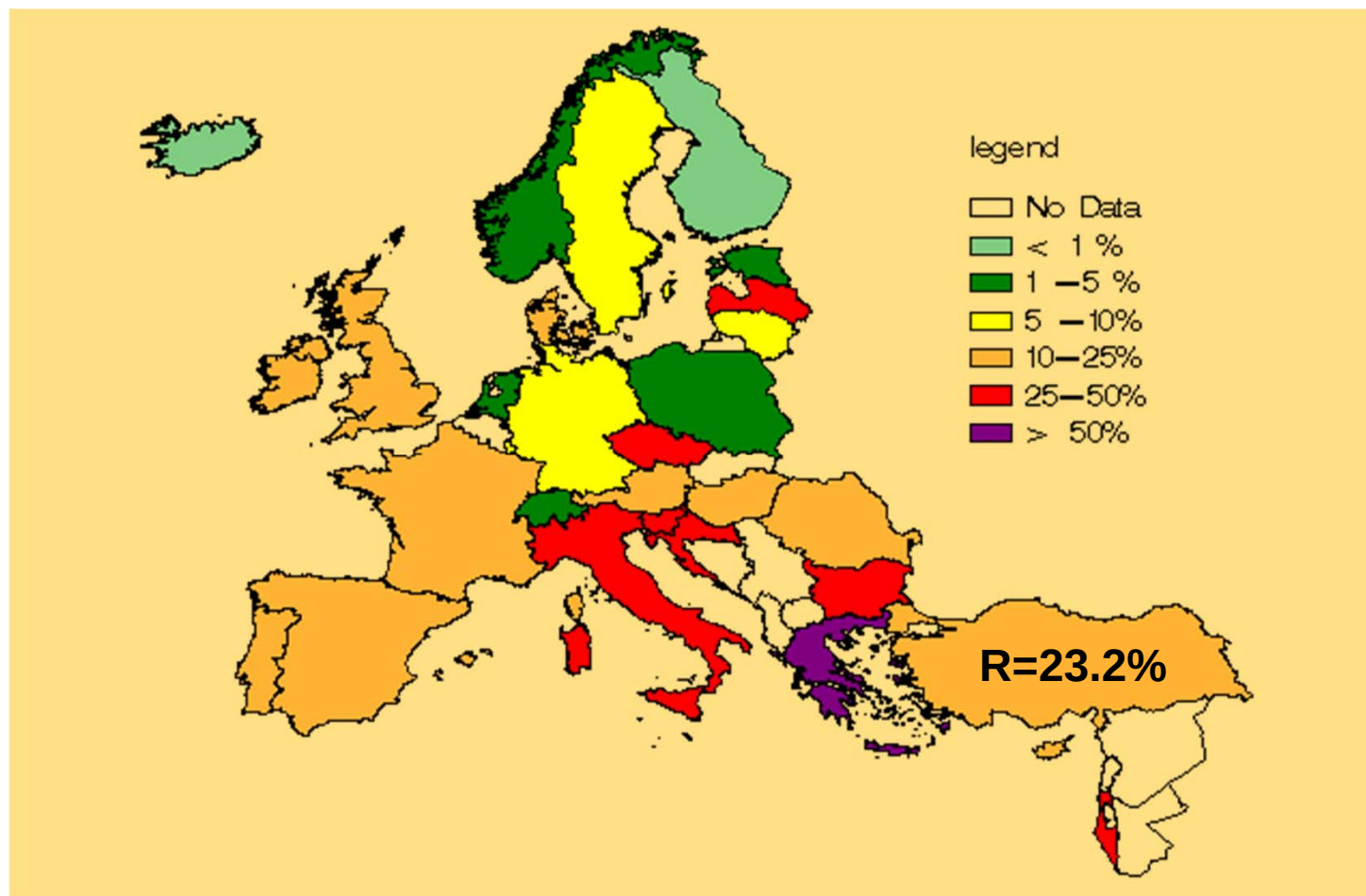
Kanıtla Dayalı Antibiyotik Kullanımı Yönetimi-IDSA Klavuzu

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

Escherichia coli – Kinolon Direnci 2007



Klebsiella pneumoniae – Kinolon Direnci 2007



UÜTF – Acil Tıp AD

- Erişkin , İdrar
- *E. coli* – siprofloksasin duyarlılık
- 2008 – 121 - %66.9
- 2011 – 27 - %74

Toplum Kökenli *E. coli* – Direnç(%)

- Ampisilin-Sulbaktam veya Amoksisilin-Klavulanik asit
-%9.8-40
- Seftriakson
-%1.6-29.6
- Siprofloksasin
-%6.2-39

Aypak C et al. Ann Clin Microbiol Antimicrobials 2009
Coşkun Ö et al. Turk J Med Sci 2011
Erdem H et al J Chemother 2005
Karakeçili F ve ark. KLİMİK Derg 2010

Toplum Kökenli ÜSE – *E. coli*

- Çok merkezli, 611 *Escherichia coli*
- 321 komplike olmayan ÜSE
- Komplike olmayan ÜSE
 - %17 siprofloksasin dirençli
- Komplike ÜSE
 - %38 siprofloksasin dirençli
- Siprofloksasin direnci için bağımsız risk faktörleri
 - >50 yaş
 - Son bir yıl içinde birden fazla atakta siprofloksasin kullanımı
 - Komplike ÜSE olması

GSBL(+) *E. coli* ve *K. pneumoniae* Riski

- Toplum kökenli/başlangıçlı ÜSE
- Bağımsız risk faktörleri
 - Öncesinde ürolojik operasyon geçirilmesi
 - Son 3 ay içinde kinolon veya sefalosporin kullanımı

Escherichia coli - GSBL

- Toplum kökenli ÜSE
- 4 farklı bölge
- 510 hasta
- Komplike olmayan ÜSE
 - 17/269(%6.3) GSBL(+)
- Komplike ÜSE
 - 34/195(%17.4) GSBL(+), $p < 0.001$
- GSBL için bağımsız risk faktörleri
 - Son 1 yıl içinde > 3 ÜSE atağı
 - Son 3 ay içinde beta-laktam kullanımı
 - Prostat hastalığı

Flora – *E.coli* – Kinolon Direnci

- Hastanede kinolon alan hastalar(n=55)
- Poliklinikte kinolon alan hastalar(n=40)
- Yeni yatırılan ve kinolon almayan hastalar(n=419)

Son 6 ayda kinolon kullanımı kinolon dirençli *E. coli* için bağımsız risk faktörü(OR 3.45, p=0.015)

Son 3 Ayda Hastaneye Yatışı Olmayan Hastalar

- 2008 yılı
- Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
- 248 hasta, prospektif
- Rektal ve nazal kültür
- KNS(%33.4), *E.coli* (%32.2), *Enterococcus* spp. (%10), *S. aureus* (%7.8)
- *E. coli* – GSBL(%15)
- Enterik bakterilerde kinolon direnci -%20.7
- Antibiyotik kullanımı dirençli bakteri için bağımsız risk faktörü

Antibiyotik Rotasyonu

- 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 kontrolu-Sürveyans

Akalın H ve ark. 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 ve ark. Intensive Care Med 1999

Clostridium difficile

- Avrupa'da PCR-ribotip 027 prevalansı %5
- Ülkemizde yok
- 5 izolat – Tümü siprofloksasin dirençli

Bauer MP et al. Lancet 2011

Toprak NU ve ark. Anaerobe 2012

Ergen EK ve ark. Medecine et maladies infectieuses 2009

Tüberküloz

- *M. tuberculosis* - Ofloksasin direnci %2

Kayalı R ve ark. Mikrobiyol Bul 2006

- Florokinolon kullanımı tüberküloz tanısında ve tedavisinde gecikme
- Direnç gelişme riski 2.7

Chen T-C et al. Int J Infect Dis 2011

İzlediğiniz nötroopenik hastaya profilaktik antibakteriyel verir misiniz?

- A-Tüm yüksek riskli olgulara veririm
- B-Hayır vermem
- C-Seçilmiş yüksek riskli olgulara veririm
- D-Sadece allojeneik HKHT olgularına veririm
- E-Kararsızım

Sonuç

- Profilaksi yararlı mı?
 - Evet
- Ekolojiye olumsuz etkileri olur mu?
 - Evet
- Olumsuz etkilerini dengeleyici durumlar
 - Azalmış FEN atakları ve sonucunda azalmış ampirik – geniş spektrumlu tedavi
 - Profilaksi sonrası gelişen FEN için kısa süreli karbapenem tedavisi

Sonuç

- 1 FEN atağını önlemek için 5 hastaya profilaksi
- Kinolon profilaksisi alan hastanın FEN ampirik tedavisinde karbapenem
- Tekrarlayan KT siklüsleri sonrası profilaksinin etkinliği ve yarattığı direnç sorunu

Sonuç

- Profilaksi yapmaksızın ampirik FEN tedavisi(Pip/tazo, sefepim, seftazidim, CFP/Sulb, Karbapenem)
- Toplumdan gelen ve/veya direnç açısından risk faktörü olmayan hastada karbapenemden kaçış
- Hangisi daha ağır kollateral hasar verir?

Ülkemizde Yapılabilir mi ???

- Yüksek kinolon direncinin olduğu ortamda etkinlik?
- Toplumda yaygın kinolon kullanımı
- Yüksek direnç oranları
- TBC tedavisi için kinolonları kaybetme riski ?
- *Clostridium difficile* hipervirülan suş riski ?

Sonuç

- Allojeneik HKHT hastalarına verilebilir
 - Kollateral hasar belirli hasta grubu ile sınırlandırılabilir ?
- Diğer yüksek riskli hastalar ???
- Orta riskte verilmese daha iyi olur
- Düşük riskte verilmemeli

- Bakteriler evrende bizden önce
- Floradaki dinamikleri yeterince bilmiyoruz
- Antibiyotik yönetimi
- Enfeksiyon kontrolü

