



Akılcı Antibiyotik Kullanımı

Prof. Dr. Hakan Leblebicioğlu
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD
Samsun

www.antibiyotik.org





Antibiyotikler

- Reçetelerin % 3-25'ini
- İlaç harcamalarının % 6-21'ini
- Hastane harcamalarının yaklaşık % 50'sini oluşturmaktadır

Davey PG, et al. Pharmacoeconomics 1992;1 (6): 409-37

En Çok Satılan İlaçlar



1. Kalp-damar	% 19.3	1. Antibiyotik	% 19.0
2. Santral SS	% 15.8	2. Ağrı kesici	% 12.0
3. Metabolik	% 15.3	3. Romatizma	% 11.0
4. Antibiyotik	% 9.9	4. Soğuk algın.	% 8.6
5. Solunum S.	% 9.3	5. Vitamin	% 7.3

Türkiye'de İlaç Kullanımı 2007

İlaç Grubu	ABD Doları
Sistemik antiinfektif	1.460.769.433
Alimenter tedavi, metabolizma	1.246.194.453
Kardiyovasküler sistem	1.236.451.105
Sinir sistemi	1.005.133.468
Solunum sistemi	899.677.774
İskelet kas sistemi	755.104.003
Antineoplastik	695.768.791

Farmaskop 2008;5(3):23-29

1. Basamakta Antibiyotik Kullanımı

	Reçete (Milyon)	Maliyet (Milyon \$)
Otitis media	9.6	280
Farenit	8.7	215
ÜSYİ	7.4	227
Sinüzit	7.9	310
Bronşit	7.8	289
Tümü	41.4	1.322

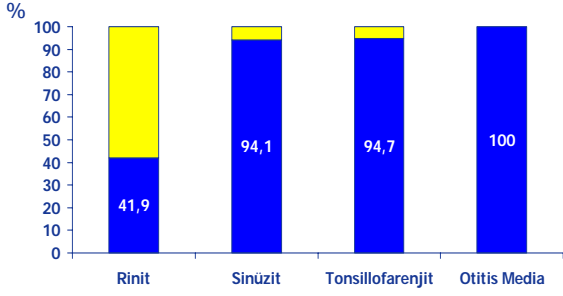
ABD, 1998 yılı Gonzales R et al. CID, 2001;33:757-762

ÜSYİ Antibiyotik Kullanımı

İnfeksiyon	Rx	Bakteriyel Etyoloji
ÜSYİ	% 30	% 5
Otitis media	% 76	% 65
Farenjit	% 62	% 25
Bronşit	% 59	% 10
Sinüzit	% 70	% 40

% 55 = 22.6 milyon reçete = 726 milyon \$ Gonzales R et al. CID, 2001;33:757-762

ÜSYİ ve Antibiyotik Kullanımı



502 olgu

Leblebicioğlu H et al. J Chemother 2002;14(2):181-4.

Gereksiz Antibiyotik Kullanımı Nedenleri

- Yetersiz süre
 - Hasta muayenesi
 - Hasta eğitimi
- Yetersiz laboratuvar olanakları
- Ayırıcı tanı yapılmaması
 - Viral-bakteriyel infeksiyon ayırımı
- “malpractice” korkusu
- Hastaların antibiyotik yazma baskısı
- Eğitim eksikliği
- Yoğun ilaç promosyonu
- Antibiyotiklerin reçetesiz satılabilmesi

Viral İnfeksiyonlar ve Antibiyotik Kullanımı

- Viral infeksiyonlarda antibiyotik kullanılmasına gerek yoktur
- Sıklıkla kendi kendine bir kaç gün içerisinde iyileşir
 - Antibiyotik verilince etki ettiğine inanılmaktadır
- Geçmiş viral ÜSYE'lerin antibiyotikle başarılı tedavisi ÜSYE'de antibiyotik kullanımını teşvik etmektedir
- Antibiyotik kullanılması bakteriyel komplikasyonları önlemez
- Dirençli bakterilerin seleksiyonuna neden olabilir
- Antibiyotiğe bağlı yan etki

İlaç Sorunları

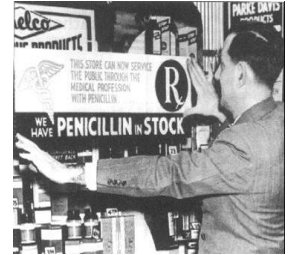
- Tanı güçlüğü
- Tedavi güçlüğü
- Tedavi maliyeti
- Uygunsuz antibiyotik tedavisi
- Antimikrobiyal direnç
- Tedavi başarısızlığı

Yaklaşım

- Sorun nedir ?
- Tedaviden beklenen nedir ?
- Hangi tedavi yaklaşımı seçilmeli ?
- Reçete yazımı
- Tedavinin anlatılması
- Tedavinin takibi

Antibiyotik Kullanımı

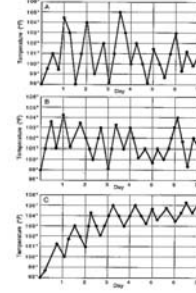
- Profilaktik
- Tedavi
 - Ampirik
 - Spesifik



Tanı Yaklaşımı

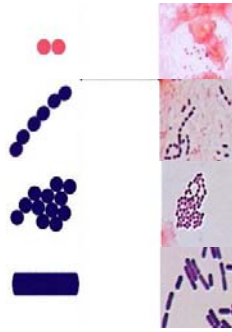
- Endikasyon
 - Anamnez
 - Fizik muayene
 - Laboratuvar
- Etken
İnfeksiyonun yeri
İnfeksiyonun şiddeti
İnfeksiyonun kaynağı

Ateş Tek Başına Antibiyotik Kullanımı İçin Bir Neden Değildir



Mikrobiyolojik İnceleme

- Gram boyama
- Lökosit sayımı
- Periferik yayma
- Olası odaklardan kültür
- Kan kültürü
- Serolojik testler
- PCR



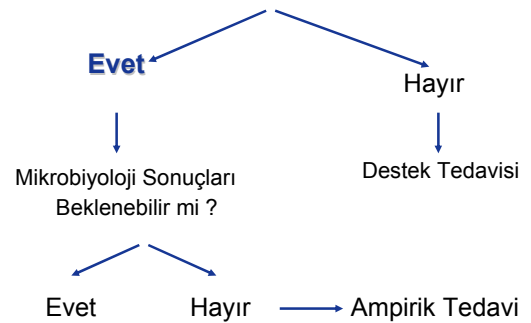
Antibiyotik Duyarlılığı



Antibiyotik Seçimi



Antibiyotik Gerekli mi ?



Ampirik Tedavi

- Sepsis
- Endokardit
- Pnömoni
- Hastane infeksiyonları
- Akut bakteriyel menenjit
- İmmünyetmezlikli hastada infeksiyon

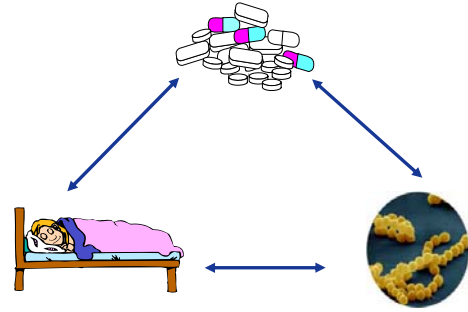
Ampirik Tedavi

- Akut sinüzit
- Akut otitis media
- Sellülit, lenfanjit
- Beyin absesi
- KOAH alevlenmesi
- Akut bakteriyel osteomyelit

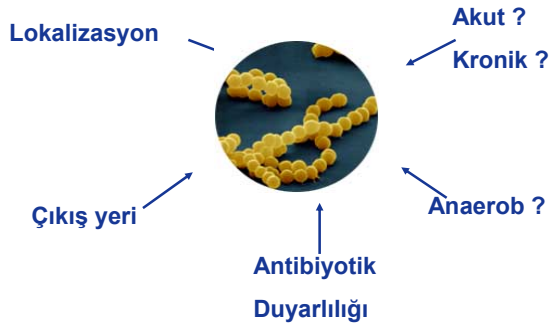
Akılca Antibiyotik Kullanımı

- Uygun endikasyon → İnfeksiyon
- Uygun antibiyotik → Spektrum
- Uygun zaman → İnfeksiyonun şiddeti
- Uygun konsantrasyon → Farmakokinetik
- Uygun doz - yol → Farmakodinamik
- Uygun maliyet → Farmakoekonomi

Antibiyotik Seçimi



Mikroorganizmaya Ait Faktörler



Antibiyotik Duyarlılığı

- Hastane dışı
 - Doğal
 - Bölgesel
- Hastane içi
 - Bölgesel
 - Hastane
 - Ünite

Antibiyotik Duyarlılığı

- Antibiyotik duyarlılık paterni
- Antibiyotik kullanım paterni
- Nozokomiyal infeksiyon sıklığı

Hastaya Ait Faktörler

- Yaş
- İmmunite
- Renal yetmezlik
- Karaciğer fonksiyon bozukluğu
- Diabetes mellitus
- Alta yatan hastalık
- Malignite
- İlaç yan etkisi
- Allerji

Hastaya Ait Faktörler

- Nötropeni
- İnvaziv girişim
- Antibiyotik kullanımı
- Kateter kullanımı
- Cerrahi girişim
- Solunum yardımı
- Uzun süreli hastanede kalış

Hamilelik ve Antibiyotik

- | Endike | Kontrendike |
|-------------------|-----------------|
| • Penisilinler | • Aminoglikozid |
| • Sefalosporinler | • Kinolon |
| • Eritromisin | • Tetrasiklin |
| • Rifampisin | • İmidazol |
| • İNAH | • Griseofulvin |
| • Vankomisin | • Gansiklovir |
| • Amantadin | |
| • Primetamin | |

Yenidoğan Dönemi

- Kotrimoksazol
- Kloramfenikol
- Seftriakson
- Tetrasiklin
- Kinolon

Antibiyotik Seçimi

Sorular	Özellik
Yapısı, sınıfı nedir ?	Kimyasal yapı
Nasıl etkilidir ?	Etki mekanizması
FK/FD ?	Emilim, dağılım metabolizma, atılım
Endikasyon ?	Etki spektrumu, infeksiyon
Sorunlu özellikler ?	Direnç, yanetki
Maliyet ?	Önemli

Antibiyotik Etkisi

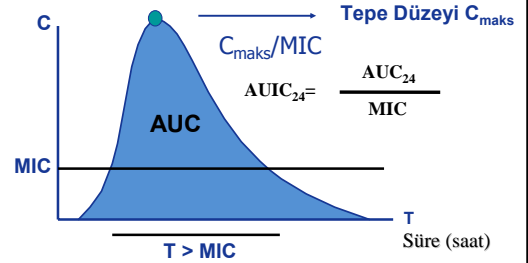
Bakterisid

- Penisilin
- Aminopenisilin
- Sefalosporin
- Aminoglikozid
- Glikopeptid
- Kinolon
- Amfoterisin

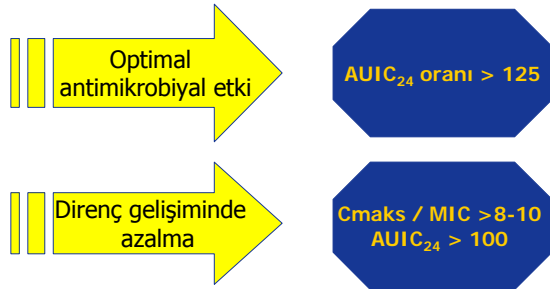
Bakteriostatik

- Sülfonamid
- Kloramfenikol
- Tetrasiklin
- Makrolid
- Klindamisin
- Metronidazol

Antibakteriyel Etki Tipleri



Optimal PK/PD Değerleri



Antibiyotik Dozunun Ayarlanması

Zaman bağımlı

- Penisilinler
- Sefalosporinler
- Karbapenemler
- Monobaktam
- Makrolidler
- Klindamisin
- Oksazolidinler

$T > MIC$

Konsantrasyon bağımlı

- Aminoglikozidler
- Florokinolonlar
- Azitromisin
- Tetrasiklinler
- Vankomisin
- Ketolidler
- Streptograminler

$T_{maks} > MIC, AUC/MIC$

Postantibiyotik Etki (PAE)

- Antibiyotik sonrası bakteriyel üremenin önlenmesi
- Betalaktam
 - Gram pozitiflere PAE 2 saat
 - Gram negatiflere PAE'si yok / az
- Kinolon, aminoglikozid
 - Gram negatiflere belirgin PAE

Postantibiyotik Etki

- Eritromisin
- Tetrasiklin
- Kinolon
- Metronidazol
- Aminoglikozid

Hücre İçi Etkili Antibiyotik Kullanımı

- Mikoplazma
- Klamidya
- Lejyonella
- Q Ateşi
- Riketsiya
- Brusella
- Salmonella

Hücre İçine Etki

- Oran > 10
 - Makrolid
 - Klindamisin
- Oran 1-10
 - Kinolon
 - Rifampisin
 - Tetrasiklin
 - Kloramfenikol
 - Vankomisin
 - Teikoplanin
- Oran < 1
 - Penisilin
 - Ampisilin
 - Sefalosporin
 - İmipenem
 - Aminoglikozid

Atılım

Karaciğer

- Sefoperazon
- Kloramfenikol
- Klindamisin
- Doksisisiklin
- Eritromisin
- Metronidazol
- Rifampisin
- Sulfametoksazol

Böbrek

- Aminoglikozid
- Sefalosporin
- Penisilin
- Kinolon
- Aztreonam
- İmipenem
- Vankomisin
- Trimetoprim

Antibiyotik Veriliş Yolu ve Dozu

- Oral
- İntramüsküler
- İntravenöz
- Diğer

Doz ve Uyum

Doz/gün	Uyum \pm SD (%)	Aralık (%)
1	79 \pm 14	35-97
2	69 \pm 15	38-90
3	65 \pm 16	40-91
4	51 \pm 20	33-81
Tümü	71 \pm 17	34-97

Claxton AJ, et al. Clin Ther 2001;23(8):1296-1310

Etkileşim

- Tetrasiklin
 - Mg, Ca, Fe
- Kinolon
 - Antiasid, antihistaminik
- Makrolid
 - Benzodiazepin, digoksin
- Rifampisin
 - Oral kontraseptif, antikoagulan, barbiturat

Yan Etki

- Betalaktam
 - Aşırı duyarlılık, GIS intoleransı, ishal
- Makrolid
 - GIS intoleransı, ishal
- Kotrimoksazol
 - Aşırı duyarlılık
- Tetrasiklin
 - Diş ve kemikte renk değişikliği, fototoksikite

Yan Etki

- Kinolon
 - 17 yaş altında kullanımı yok
 - GIS intoleransı
- Kloramfenikol
 - Aplastik anemi
- Aminoglikozid
 - Nefrotoksik, ototoksik
- Klindamisin
 - İshal, psödomembranoz enterokolit

Direk Tedavi Maliyeti

- Kutu fiyatı
- Doz aralığı
- Tedavi süresi
- Alet ekipman
- Hasta uyumu
- İlaç tadı
- Tedavi başarısızlığı
- İlaç yan etkisi
- İlaç etkileşimi

Antibiyotik Maliyeti

- İntravenöz
- İntramuskuler
- Direkt uygulama
- İnfüzyon
- Parenteral
- Oral

Antibiyotik Tedavi Süresi (gün)

- | | |
|--------------------------|-------|
| • Akut tonsillofarenjit | 10 |
| • Meningokoksik menenjit | 7-10 |
| • Pnömonokoksik menenjit | 10-14 |
| • Akut otitis media | 7-10 |
| • Akut sinüzit | 10-14 |
| • Pnömoni | 7-10 |
| • Lejyoner Hastalığı | 21 |
| • Endokardit | 28 |

Kombine Tedavi

- Multibakteriyel infeksiyon
- Tek antibiyotikle tedavi edilemeyen iki ayrı infeksiyon
- Etkeni bilinmeyen infeksiyon
- Toksikite olasılığını azaltmak
- Direnci önlemek

Kombine Tedavi Dezavantajları

- Farmakolojik etkileşim
- Antagonizm
- Yan etkide artış
- Süperinfeksiyon
- Çoğul dirençli bakteri gelişim
- Maliyette artış

Antibiyotik Kombinasyonu

$$2 + 2 \neq 4$$

Ampirik Tedavi

- Gerekli endikasyon
- Olası infeksiyon bölgesinin saptanması
- Etken mikroorganizmaların tahmini
- Mikroorganizmaların duyarlılık paterni
- Antibiyotiğin farmakolojik özellikleri
- Hastanın özellikleri

Ampirik Tedavi

- Ampirik tedavi en sık rastlanan patojenleri kapsar
- Tüm patojenleri kapsamaması gerekmez
- Her bakterinin duyarlılık paternini tam olarak tahmin etmek mümkün değildir
- Ampirik tedavinin başarı şansı % 100 değildir
 - Ancak, bu oranı mümkün olduğunca yükseltmek hekimin elindedir

Ampirik Tedavi

- Geniş spektrum
- Bakterisid antibiyotik
- Uygun antibiyotik / kombinasyon
- Güvenli antibiyotik
- Etkinliği kanıtlanmış antibiyotik
- Kültür sonucuna göre antibiyotik değişim

Kombine Antibiyotik Tedavisi

Etken

- Psödomonas
- Klebsiella
- Enterobakter

Tanı

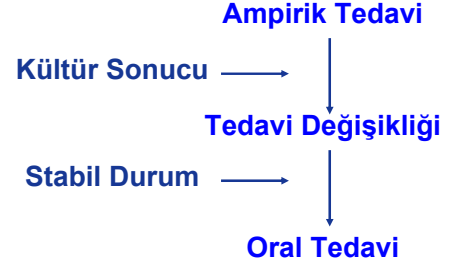
- Tüberküloz
- Bruselloz
- Endokardit
- AIDS

Meta Analiz: Kombine Tedavi

- 64 çalışma, 7586 hasta
- Mortalite sıklıkları her iki grupta benzer
- Gram negatif ve P. aeruginosa'ya bağlı infeksiyonlarda kombine tedavinin üstünlüğü yok
- **Direnç gelişimi açısından her iki grup arasında fark yok**
- Klinik başarısızlık ve nefrotoksisite kombine tedavide daha fazla

Paul M. et al. BMJ 2004;328:668-772

Ardışık Tedavi



Ardışık Tedavi

- İV tedaviyi takiben klinik düzelme
- Ateşin düşmesi
- Hastanın stabil olması
- Oral ilaç alabilmesi
- Gastrointestinal sistem emilim sorunu olmaması
- Absorpsiyonu azaltan başka ilaç almaması
- Oral ilaçlara aşırı duyarlılık olmaması
- Oral tedavinin etkin olamayacağı bir infeksiyon olmaması
 - Endokardit, menenjit

Ardışık Tedavi (Aynı Antibiyotik)

- Amoksisilin
- Ampisilin
- Amoksisilin-klavulanik asid
- Ampisilin-sulbaktam
- Flukonazol
- Klaritromisin
- Klindamisin
- Kloramfenikol
- Kotrimoksazol
- Levofloksasin
- Linezolid
- Metronidazol
- Moksifloksasin
- Ofloksasin
- Siprofloksasin
- Sefradin
- Sefuroksim

Ardışık Tedavi (Ayrı Antibiyotik)

- Seftriakson → 2.3. J. Oral sefalosporin
- Sefotaksim → 2.3. J. Oral sefalosporin
- Seftazidim → Siprofloksasin
- Ampisilin → Amoksisilin
- Ampisilin/sulbaktam ↔ Amoksisilin/klavulanik asid

Antibiyotik Tedavisi Sonlandırılmalıdır

- İnfeksiyon tedavi edildiğinde
- Mikrobiyolojik inceleme sonuçları negatif ve infeksiyon olası değilse
- İnfeksiyon tanısı konulmamışsa

Antibiyotik Tedavisine Yanıtsızlık

- Yanlış tanı
- Yanlış antibiyotik seçimi
- Uygun olmayan doz ve yol
- Lokalize infeksiyon
- Tedavi sırasında direnç gelişimi
- Altta yatan hastalık
- İlaç ateşi

Antibiyotik Kullanımı ve Hatalar

- İnfeksiyon yokken antibiyotik kullanımı
- Antibiyotik seçiminin hatalı olması
- Yetersiz ve aşırı doz
- Uzun süreli antibiyotik kullanımı
 - Tedavi
 - Profilaksi
- Uygun olmayan kombinasyon
- Pahalı antibiyotik seçimi
- Yetersiz hasta muayenesi
- Yetersiz sağlık bütçesi

Masum ve Tehlikeli Düşünceler

- En iyi tedaviyi verme düşüncesi
- Daha yüksek doz daha iyidir
- Geniş spektrumlu antibiyotik seçmeliyim
- Laboratuvar sonuçları geç geliyor ve pahalı
- Hastanın reçete yazılması için baskısı
- “Malpractice” korkusu
- Tıpta sürekli eğitimin azlığı
- Firmaların yoğun promosyonu

Antibiyotik Kullanımı ve Hatalar

- Hastaların muayene olmadan antibiyotik kullanmaları
- Eczaneden reçetesiz antibiyotik satımı
- Yazılan antibiyotik yerine farklı antibiyotiğin verilmesi
- Reçete içerisinden ilaç seçimi
- Tedavi aralığına uyumsuzluk
- Tedavinin erken kesilmesi
- Antibiyotiklerin uygunsuz koşullarda saklanması

İnanışlar !

- Ampisilin aldım mideme iyi geldi !
- Antibiyotik baş ağrısına iyi gelir !
- Bir doz aldım ateşim düşmedi antibiyotik etkisiz
- Profilaktik penisilin alırsam bana cinsel yolla hastalık bulaşmaz !
- Viral infeksiyonlarda antibiyotik kullanırsam bakteriyel infeksiyonlar önlenir !
- Geçmiş (viral) infeksiyonların antibiyotikle başarılı tedavisi !

Rasyonel Antibiyotik Kullanımı

- Etken biliniyorsa en dar spektrumlu antibiyotik
- Kombine tedavide ilkelere uyulması
- Sistemik ilaçlar topikal kullanılmamalı
- Kısa süreli profilaksi
- Uygun doz ve sürede antibiyotik kullanımı
- Tedavi maliyetine dikkat edilmesi

Kişisel İlaç Listesi

- Hastalıklar için kullanılabilecek bazı ilaçlar seçilmelidir
- Başkasının ilaç listesini kopyalamayın
- Bu ilaçların özellikleri iyi bilinmelidir
 - Etki
 - Yan etki

Antibiyotik Seçimi

- Klinik bulgulara göre antibiyotik gerekli mi ?
- Tüm gerekli kültürler alınmalıdır
- Mümkünse antibiyotik duyarlılığı
- Olası mikroorganizmalar nelerdir ?
- Tedavi ve tedavi riski ölçülmelidir
- Hastaya ait faktörler gözden geçirilmelidir
- Daha önceki ilaç yan etkisi

Antibiyotik Seçimi

- Antibiyotik kombinasyonuna gerek var mı ?
- Antibiyotiğin en iyi verilmiş yolu nedir ?
- Antibiyotiğin yeterli dozu nedir ?
- Kültür sonucuna göre antibiyotik değiştirmek gerekli mi ?
- Yeterli tedavi süresi nedir ?
- Antibiyotiğe olası yanıt zamanı nedir ?