

Antibiyotik tedavisinin ne kadar kısıtı yeterli?

Doç.Dr.Gürdal YILMAZ
KTÜ Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji AD
TRABZON

Antibiyotik tedavi süresi

- Enfeksiyonun
 - Adı
 - Yeri
 - Etkeni
 - Patofizyolojisi
 - Prognozu
- Kılavuzlar eşliğinde tedavi
- Akılcı antibiyotik kullanımı

Akılcı İlaç Kullanımı

- Kişilerin **hastalığına** ve **bireysel özelliklerine** göre;
 - **Uygun ilacı,**
 - **Uygun sürede,**
 - **Uygun dozda,**
 - **En düşük maliyetle**kolayca sağlayabilmeleri olarak tanımlanmaktadır



World Health
Organization

Antibiyotik Kullanmadan Önce Düşünülmesi Gereken Sorular

- Antibiyotik kullanmayı gerektiren bir **endikasyon** var mı?
- Tedavi başlamadan önce tanı için uygun materyaller alındı mı?
- Etken mikroorganizmalar nelerdir?
- En uygun antibiyotik hangisidir? Neden?
- Seçilecek antibiyotiğe ait özellikler nelerdir?
- Hastaya ait özellikler nelerdir?
- Antibiyotik kombinasyonuna gerek var mı?

Akılcı Olmayan İlaç Kullanımı

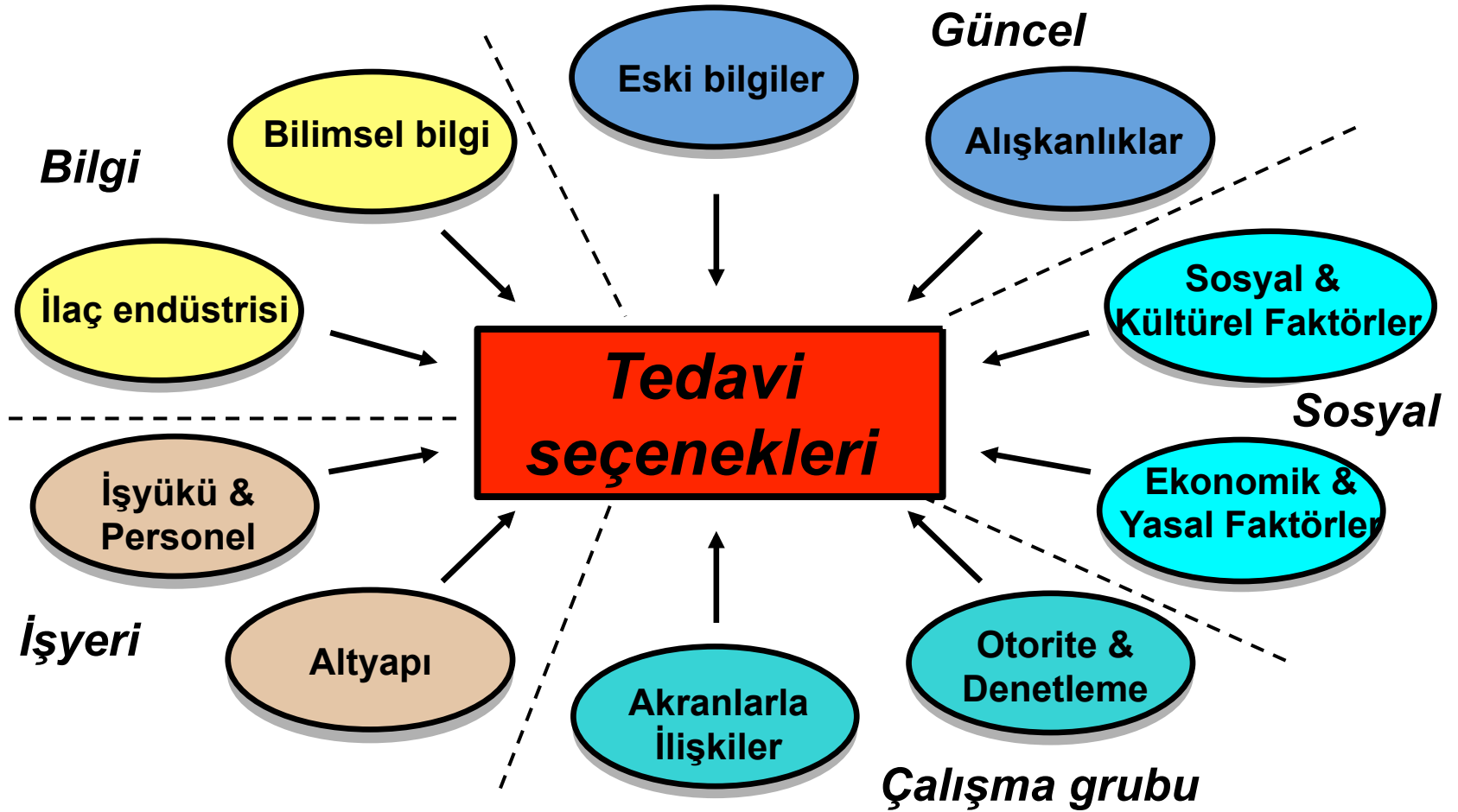
- İlaç kullanımında özensiz davranılması
(uygulama yolu, süre, doz..)
- İlaçların gereksiz ve aşırı kullanımı
- Geremediği halde çoklu ilaç kullanımı
- İlaçların su yerine başka içeceklerle alınması
- Süresi geçmiş ilaçların kullanılması
- Hekim önerisi dışında uygunsuz kişisel tedavilere başvurulması

Akılcı Olmayan İlaç Kullanımı Etkileri

- Hastaların tedaviye uyumunun azalmasına,
- İlaç etkileşimlerine bağlı istenmeyen sonuçlara,
- Bazı ilaçlara karşı direnç gelişmesine,
- Hastalıkların tekrarlamasına ya da uzamasına,
- Yan etki görülme sıklığının artmasına,
- Tedavi maliyetlerinin artmasına
neden olur.



Antibiyotik kullanımını etkileyen faktörler



Antibiyotik Tüketimi-Neredeyiz?

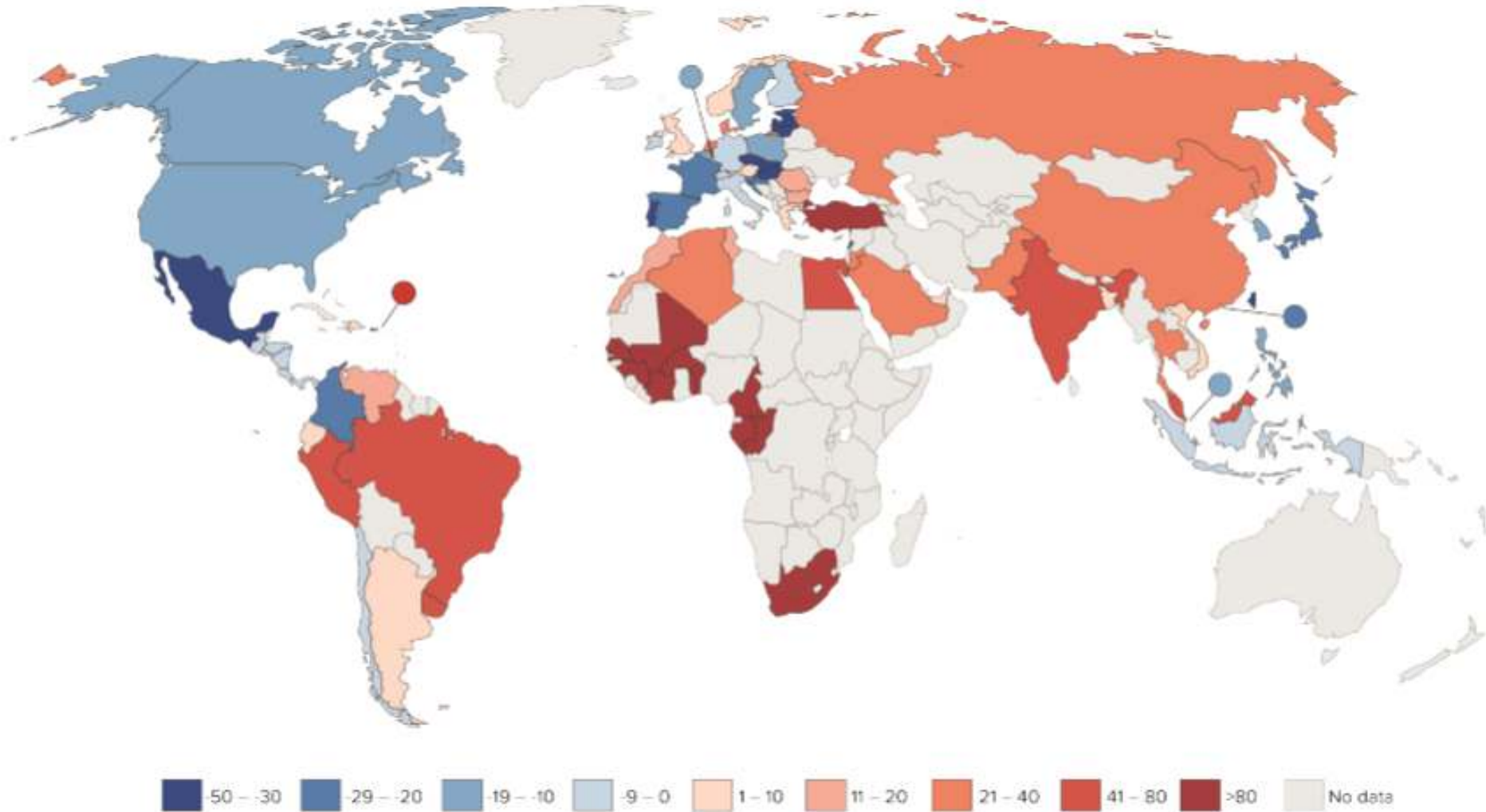


FIGURE 2-4: Percentage change in antibiotic consumption per capita 2000–2010*, by country



Gereksiz antibiyotiğin yıllık faturasası 1 milyar lira

SAGLIK Bakanlığı, 18 Kasım Avrupa Antibiyotik Farkındalık Günü öncesinde "Akılcı antibiyotik kullanın" mesajı verdi. Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanı Doç. Dr. Mustafa Ertek, Türkiye'de gereksiz antibiyotik kullanma oranının yüzde 40-50 düzeyinde gerçekleştiğini söyledi. Ertek "Antibiyotiklerin gereksiz kullanılması mali kayıp yanında, bakterilerin direncini artırarak toplum sağlığını da tehdit ediyor" dedi. Ertek, Türkiye'nin yıllık 15 milyar liralık ilaç harcaması olduğunu belirterek, 1 milyar liralık harcamanın gereksiz ve hatalı antibiyotikler için yapıldığını kaydetti. **Safure CANTÜRK / ANKARA**



SABAH_20101127_8

Antibiyotikte birinciyiz

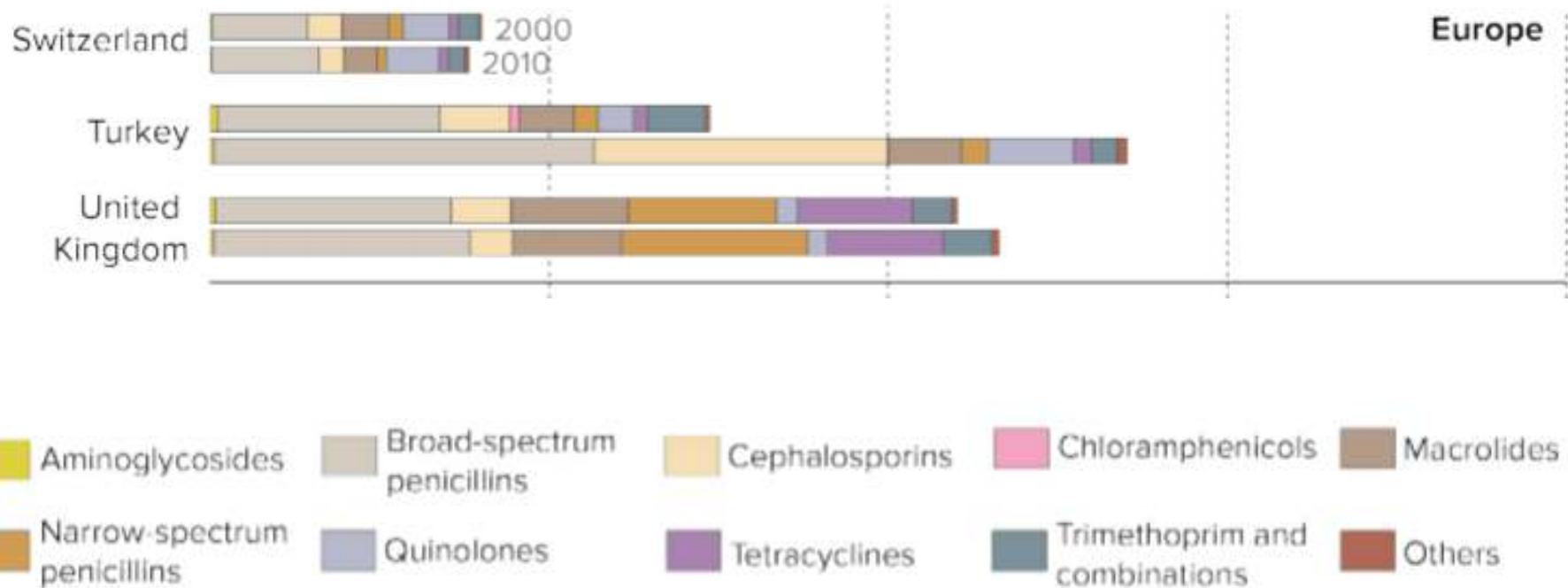
Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanı Mustafa Ertek, Avrupa'da antibiyotik kullanımının diğer ilaçlar içinde dördüncü ve beşinci sırada yer aldığını, Türkiye'de ise antibiyotik kullanımının diğer ilaçlar içinde birinci sırada yer aldığını söyledi. Ertek, Türkiye'de gereksiz antibiyotik kullanımının ekonomiye 1 milyar dolar yüke neden olduğunu belirtti. Avrupa Antibiyotik Farkındalık Günü toplantısı Ankara'da yapıldı. Toplantıda konuşan Doç. Dr. Ertek antibiyotiklerin yanlış kullanımı nedeniyle dirençli hale gelen mikroorganizmaların sadece hastaneden hastaneye değil, ülkeden ülkeye de yayılabildiğini söyledi. Ertek, antibiyotik kullanımının yüzde 40-50'sinin gereksiz veya hatalı olduğunu tahmin edildiğine ifade etti. **FAZLI ŞAHAN / ANKARA**



Antibiyotik Tüketimi-Neredeyiz?

FIGURE 2-5: Antibiotic consumption per capita by class and country, 2000 and 2010, *continued*

Source: Van Boeckel et al. 2014 (adapted; based on IMS MIDAS)



Antibiyotik kullanımında uygun süre nedir?



Uygun süre

- Akut enfeksiyon hastalıklarında genellikle **7-14** günlük tedaviler uygulanmakta
- Kanıta dayalı bilgi eksikliği var
- Kılavuzlar yakından takip edilmiyor
- Merkezler arasında farklılıklar var
- Hekimler arasında farklılıklar var

Uygun süre

- >10 gün=uzun süreli tedavi
- Uzun süreli tedavi
 - Dokümante edilmiş enfeksiyonlar
 - Dirençli bakteriler
 - Klinik tablo ağırlığı
- Kısa süreli tedavi: Başarısızlık ve nükslere neden olur hipotezi

Uzun Süreli Antibiyotik Kullanımı

- Kollateral hasar
- Dirençli mikroorganizma ile yeni infeksiyon
- Dirençli mikroorganizmaların başka hastalara yayılması
- Morbidite/mortalite artışı
- Tedavi maliyeti

Kollateral Hasar

- Antibiyotik tedavisinin ekolojik etkileri
 - Normal floranın bozulması
 - İlaç direnci
 - Kolonizasyon
- Antibiyotik tedavisine bağlı olarak dirençli bakterilerin seçilmesi
- Clostridium difficile diyaresi
- En sık;
 - Üçüncü kuşak sefalosporinler
 - Kinolonlar
 - Karbapenemler

Normal flora

- İnsan vücut florası, mikroorganizmalara karşı doğal direnç mekanizmalarından birisidir.
- Doğumla birlikte oluşmaya başlar.
- Üyelerinin çoğunluğu bakteriler tarafından oluşturulur.

Normal flora

- Normal flora üyeleri, vücudumuzun çeşitli bölgelerinde;
 - yaş,
 - cinsiyet,
 - hormonal değişiklikler,
 - beslenme özellikleri,
 - kişisel hijyenik alışkanlıklar ile farklılık göstermektedir.

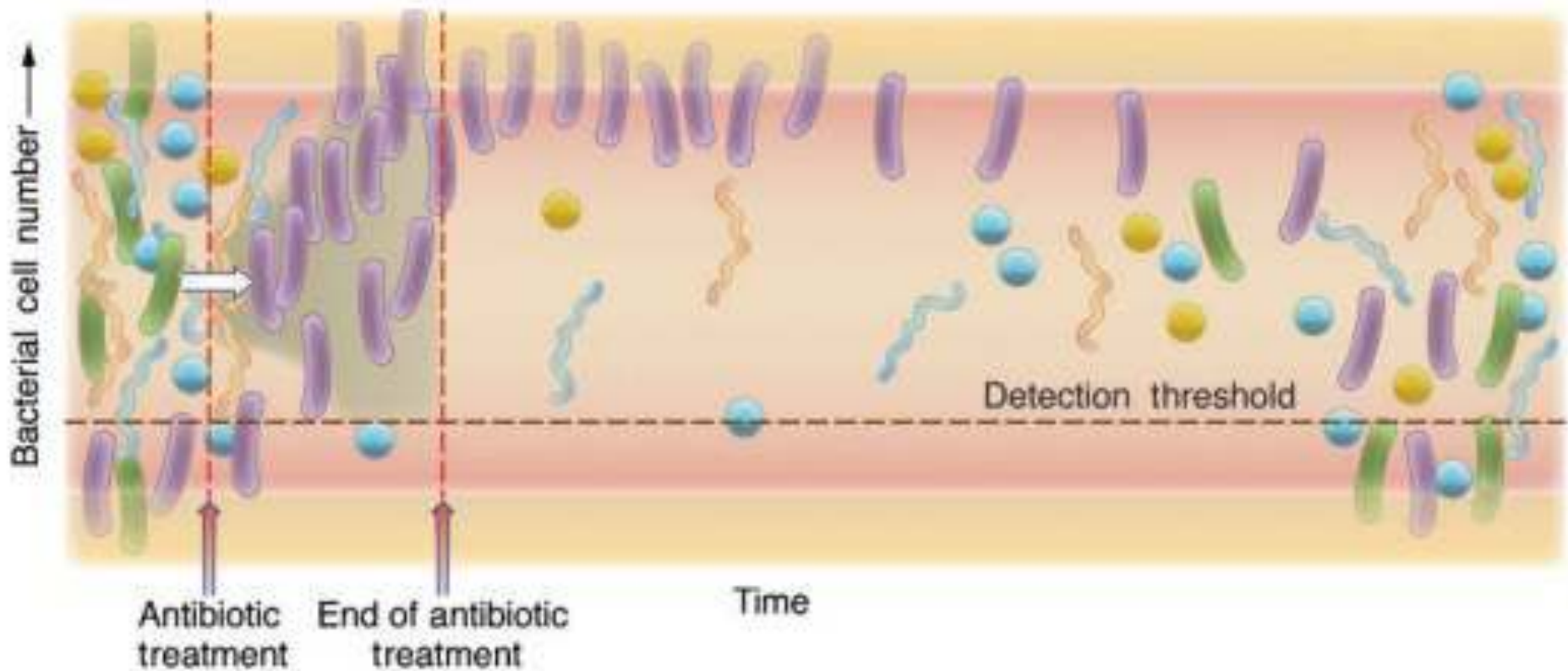
Normal Floranın Önemi Nedir?

- **K vitamini sentezi ve besinlerin absorpsiyonu**
- **“Bakteriyel interferans”**
- **Patojen bakteriler ile; besinler, yerleşme yeri, hücre yüzey reseptörleri ve diğer bağlanma yerleri için yarışmalar**

Bakteriyel İnterferans

- Normal floranın patojen etkenlerin yerleşip üremelerini baskılayan etki göstermesidir
 - Örneğin barsağın anaerob florası salmonella bakterilerinin üremesini baskılar
 - Kolisin'ler barsakta E.coli, salmonella ve shigella için öldürücüdürler
 - Kolisin: Bağırsak bakterileri tarafından sentezlenen, hedef bakterinin üzerindeki özel reseptörlere bağlanarak hücrenin erimesine neden olan veya ribozomlar gibi özel hücre içi kısımlara saldıran ve plazmidlerle kodlanan bir protein.

Antibiyotikler ve deęişen intestinal mikrobiyata



Mini-Review

Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota

Cecilia Jernberg,¹ Sonja L fmark,² Charlotta Edlund^{3,4}
and Janet K. Jansson^{5,6}

Antibiyotiklerin ve deęişen intestinal mikrobiyata

Table 1. Impact of selected groups of antibiotics on the normal intestinal microbiota assessed by cultivation and MIC values

↓↓, Strong suppression; ↓, moderate suppression; ↑, increase in number; ↑↓, positive and negative effects seen in different studies. NC, No change detected; +, resistant strains detected. The table is adapted from the paper by Sullivan *et al.* (2001).

Antibiotic	Impact on:			Emergence of resistant strains in:	
	Anaerobes	Aerobic Gram positive cocci	Enterobacteria	Enterococci	Enterobacteria
Amoxicillin/clavulanic acid	NC	↑	↑	NC	NC
Ciprofloxacin (high conc. in faeces)	NC	NC	↓↓	NC	+
Clarithromycin/metronidazole	↓	↑	↓	+	+
Cephalosporins (high conc. in faeces)	NC	↑	↓↓	NC	+
Clindamycin	↓↓	↑	↑	+	+
Vancomycin	↓	↑↓	NC	+	+

Microbiology (2010), 156, 3216–3223

DOI 10.1099/mic.0.040618-0

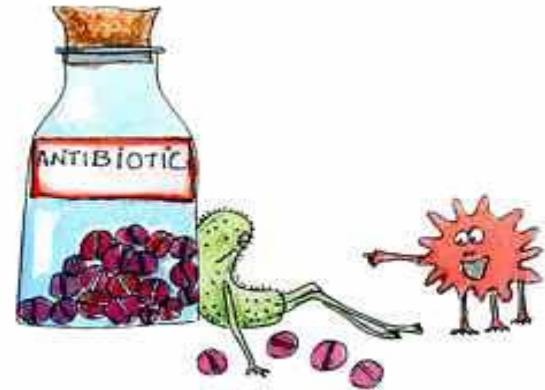
Mini-Review

Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota

Cecilia Jernberg,¹ Sonja Löfmark,² Charlotta Edlund^{3,4}
and Janet K. Jansson^{5,6}

Antibiyotik Direnci

- Antibiyotik direnci, bakterilerin herhangi bir antibiyotiğin varlığına rağmen üreyebilmesi ve enfeksiyon yapabilmesidir.
- Antibiyotiklerin yanlış nedenlerle veya doğru olmayan biçimde kullanılması, bakterilerin ilaç tedavilerine karşı direnç göstermesine neden olabilir.



Uygun Tedavi Süresi

- Bireyselleştirilmiş antibiyotik süresi
- Hastanın ateşi düştükten sonra 5-7 gün
- Tedavi süresini etkileyen faktörler;
 - Etken virülansı
 - Komorbidite
 - Hastalığın ağırlığı
 - Bakteremi
 - Komplikasyonlar
 - Tedaviye alınan yanıt

Kısa Süreli Tedavi

- Yüksek tedavi uyumu
- Artmış hasta memnuniyeti
- Azalmış maliyet
- Daha az yan etki
- Düşük ilaç direnci
- Tedavi yetersizliği kuşkusu
- Nüks olasılığı
- Komplikasyon sıklığı
- Sekel gelişimi
- Mortalite artışı

+

?

Kısa süreli tedavi

Table 1. RCTs on Antimicrobial Duration in Typical Infectious Diseases in Adults, Divided by Year of Publication and Type of Infection^a

Investigator (year, reference)	Type of infection	Regimen of shorter course treatment	Regimen of comparator	N	Outcome
Siegel et al (1999, [10])	CAP	Cefuroxime 750mg q8h IV, 2d, then cefuroxime axetil 500mg q12 PO, 5d, 7d in total	Cefuroxime 750mg q8h IV, 2d, then cefuroxime axetil 500mg q12 PO, 8d, 10d in total	52	No difference in clinical cure
Leophonte et al (2002, [11])	CAP	Ceftriaxone 1g IV qd, 5d	Ceftriaxone 1g IV qd, 10d	244	No difference in clinical cure
Dunbar et al (2003, [12])	CAP	Levofloxacin 750mg IV/PO qd, 5d	Levofloxacin 500mg IV/PO qd, 10d	528	No difference in clinical cure and bacteriological outcome
Dunbar et al (2004, [13])	CAP atypical	Levofloxacin 750mg IV/PO qd, 5d	Levofloxacin 500mg IV/PO qd, 10d	149	Noninferiority in clinical cure and bacteriological outcome
Leophonte et al (2004, [14])	CAP	Gemifloxacin 320mg qd, 7d	Amoxicillin/clavulanate 1000/125mg, 10d	320	No difference in clinical, bacteriological, and radiological efficacy
Tellier et al (2004, [15])	CAP	Telithromycin 800mg PO qd, 5d	Telithromycin 800mg PO qd, 7d	378	No difference in clinical cure and bacteriological outcome
Tellier et al (2004, [15])	CAP	Telithromycin 800mg PO qd, 5d or 7d	Clarithromycin 500mg PO bid, 10d	559	No difference in clinical cure and bacteriological outcome
El Moussaoui et al (2006, [16])	CAP	Amoxicillin 1g IV q6h, 3d	Amoxicillin 1g IV q6h, 3d, then amoxicillin 750mg PO q8h, 5d, 8d in total	119	Noninferiority in clinical and radiological success
File et al (2007, [17])	CAP	Gemifloxacin 320mg PO qd, 5d	Gemifloxacin 320mg PO qd, 7d	510	Non-inferiority in clinical, bacteriological, and radiological efficacy

Kısa süreli tedavi

Chastre et al (2003, [18])	VAP	8 d	15 d	401	No difference in mortality and recurrence. Antibiotic-free days (13.1 vs. 8.7, $P < .001$)
Sexton et al (1998, [19])	IE	Ceftriaxone 2g qd + gentamicin 3mg/kg qd, 2 weeks	Ceftriaxone 2g qd, 4 weeks	51	No difference in clinical cure rate and microbiological eradication
Gleckman et al (1985, [20])	AP	Gentamicin or Tobramycin 1.5–1.75mg/kg q8h IV, 48-72h, then TMP-SMX 160/800mg bid PO, 7-8d, 9-11d in total	Gentamicin or Tobramycin 1.5–1.75mg/kg q8h IV, 48-72h, then TMP-SMX 160/800mg bid PO, 18-19d, 20-22d in total	54	No difference in clinical cure rate
Stamm et al (1987, [21])	AP	Ampicillin 500mg q6h PO, 2 weeks	Ampicillin 500mg q6h PO, 6 weeks	27	No difference in clinical cure rate
Stamm et al (1987, [21])	AP	TMP-SMX 160/800mg q12h PO, 2 weeks	TMP-SMX 160/800mg q12h PO, 6 weeks	33	No difference in clinical cure rate
Jernelius et al (1988, [22])	AP	Pivampicillin/Pivmecillinam 500/400mg tid PO, 7d	Pivampicillin/Pivmecillinam 500/400mg tid PO, 7d, then 250/200mg tid PO, 14d, 21d in total	77	Bacteriological success: 28% vs. 69% ($P = .04$)
De Gier et al (1995, [23])	AP	Fleroxacin 400mg qd, 7d	Fleroxacin 400mg qd, 14d	54	No difference in clinical cure rate
Talan (2000, [24])	AP	Ciprofloxacin 500mg bid, 7d	TMP-SMX 160/800mg bid, 14d	255	Clinical cure rate: 96% vs. 83% ($P = .02$)
Klausner et al (2007, [25])	AP	Levofloxacin 750mg qd, 5d	Ciprofloxacin 500mg bid, 10d	192	No difference in clinical cure and microbiological eradication
Peterson et al (2008, [26])	AP	Levofloxacin 750mg qd, 5d	Ciprofloxacin 500mg bid, 10d	1109	Noninferiority in clinical cure rate and microbiological eradication

Kısa Süreli Tedavi

- 154 çocuk (Pnömoni dahil)
 - Penisilin/sefuroksim
 - 4 veya 7 gün
 - 4 günlük tedavi
 - Güvenli
 - Düşük tedavi maliyeti
 - Daha az nozokomiyal infeksiyon riski
 - Daha düşük yan etki

Kısa Süreli Tedavi

- 795 çocuk
 - Amoksisilin
 - 90mg/kg/g (**5 gün**) vs 40 mg/kg/g (**10 gün**)
 - Benzer sonuçlar

Schrag SJ, et al. Effect of short-course, high dose amoxicillin therapy on resistant pneumococcal carriage: A randomised trial. JAMA 2001; 286: 49-56

Kısa Süreli Tedavi

- 123 atipik TKP
 - Levofloksasin
 - 750 mg BID (5 gün) vs 500 mg BID (10 gün)
 - Kısa süreli tedavi grubunda semptom düzelmesi daha hızlı
 - Başarı ve relaps oranları benzer

Kısa Süreli Tedavi

- TKP – Ayaktan tedavi
 - Ağır olmayan olgular
 - 3 gün azitromisin
 - % 91 başarılı

Kısa Süreli Tedavi

- TKP – Hafif
 - 20 olgu
 - 3 gün azitromisin
 - % 100 başarılı

Kısa Süreli Tedavi

- 144 Pnömoni – KOAH Alevlenmesi
 - Azitromisin 3 gün 1 x 500 mg
 - Amoksisilin-klavulanat 10 gün 2 x 625 mg
 - Klinik ve mikrobiyolojik sonuçlar benzer

Hoepelman IM. et al. A short (3 day) course of azithromycin tablets versus a 10-day course of amoxicillin-clavulanic acid in the treatment of adults with lower respiratory tract infections and effects on long term outcome. *Int J Antimicrob Agents* 1997; 9: 141-6

Kısa Süreli Tedavi

- 581 TKP
 - Telitromisin 5 gün 1 x 800 mg
 - Telitromisin 7 gün 1 x 800 mg
 - Klaritromisin 10 gün 2 x 500 mg

- Kür oranları benzer

Tellier G. et al. Clinical and bacteriological efficacy and safety of 5 and 7 day regimens of telithromycin once daily compared with a 10 day regimen of clarithromycin twice daily in patients with mild to moderate community-acquired pneumonia. J Antimicrob Chemother 2004; 54: 515-23

TKP Kısa Süreli Antibiyoterapinin Etkinliği (Meta-analiz)

- 1980 – 2006
- Erişkin TKP'li hastalar
- Monoterapi
- Randomize kontrollü
- Kısa süre (≤ 7 gün) – Uzun süre (> 7 gün)
- Klinik iyileşme

TKP Kısa Süreli Antibiyoterapinin Etkinliği (Meta-analiz)

- 15 çalışma – 2796 olgu

- 10 azitromisin

- 2 beta-laktam

- 2 florokinolon

- 1 ketolid

İki grup arasında klinik tedavi başarısızlığı riski yanısıra mortalite ve bakteriyolojik eradikasyon oranları benzer

Kısa Süreli Tedavi

- Beş gün ve daha kısa süreli
- Azitromisin için ≤ 3 gün

Pnömoniler dahil birçok enfeksiyon hastalığında uzun süreli tedaviler kadar etkili

TKP tedavisinde 3-8 günlük tedavilerin karşılaştırılması

Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study

Rachida el Moussaoui, Corianne A J M de Borgie, Peterhans van den Broek, Willem N Hustinx, Paul Bresser, Guido E L van den Berk, Jan-Werner Poley, Bob van den Berg, Frans H Krouwels, Marc J M Bonten, Carla Weenink, Patrick M M Bossuyt, Peter Speelman, Brent C Opmeer, Jan M Prins

bmj.com 2006;332:1355

Table 2 Clinical, bacteriological, and radiological outcomes for adults with community acquired pneumonia randomised to oral placebo or oral amoxicillin for five days after three days' amoxicillin treatment. Values are numbers (percentages) unless stated otherwise

Outcomes	Three day treatment group	Eight day treatment group	Difference (95% CI)
Day 10:			
Bacteriological success	22/25 (88)	19/20 (95)	-7 (-23 to 9)
Radiological success	48/56 (86)	52/63 (83)	3 (-10 to 16)
Day 28:			
Clinical cure (per protocol analysis)	47/52 (90)	49/56 (88)	2 (-9 to 15)
Clinical cure	47/56 (84)	49/63 (78)	6 (-8 to 20)
Bacteriological success	20/25 (80)	15/20 (75)	5 (-20 to 30)
Radiological success	48/56 (86)	50/63 (79)	6 (-7 to 20)

All analyses were by intention to treat, unless indicated otherwise.

Hafif-orta şiddette TKP'de – Amoksisilinle 3 günlük ile 8 günlük tedavi arasında fark yok

LOWER RESPIRATORY TRACT			
Lower respiratory tract infection (including acute bronchitis) in otherwise healthy individuals	Antibiotics are not routinely indicated. Consider prescribing an antibiotic if the person has a significantly impaired ability to fight infection (e.g., immunocompromised status, cancer, or physical frailty) or if acute bronchitis is likely to significantly worsen a pre-existing condition (e.g. heart failure, angina, or diabetes). Alternative antibiotics may be used on the basis of sputum results.	ANTIBIOTIC TREATMENT NOT ROUTINELY RECOMMENDED If antibiotics are required, AMOXICILLIN 500mg TDS, or DOXYCYCLINE 200mg stat, then 100mg daily	5 5
Exacerbations of COPD	Treat exacerbations promptly with antibiotics if: <ul style="list-style-type: none"> • purulent sputum and • increased shortness of breath and/or • increased sputum volume <i>Risk factors for antibiotic resistant organisms include co-morbid disease, severe COPD, frequent exacerbations, antibiotics in last 3 months</i>	AMOXICILLIN 500mg TDS, or DOXYCYCLINE 200mg stat, then 100mg daily, or CLARITHROMYCIN 500mg BD	5 5 5
Community acquired pneumonia	Assess the person's need for admission by determining CRB65 score: <ul style="list-style-type: none"> • Confusion (AMT<8) • Respiratory rate > 30/minute • Age >65 years • BP systolic <90 or diastolic ≤60 <p>Score 0, suitable for home treatment Score 1-2, hospital assessment or admission Score 3-4, urgent hospital admission</p> <p>Give immediate Benzylpenicillin 1.2 grams IM or Amoxicillin 1 gram oral if delayed admission or life-threatening</p>	If CRB65=0 AMOXICILLIN 500mg TDS, or DOXYCYCLINE 200mg stat, then 100mg daily, or CLARITHROMYCIN 500mg BD If CRB65=1 & AT HOME AMOXICILLIN 500mg TDS AND CLARITHROMYCIN 500mg BD, or DOXYCYCLINE 200mg stat, then 100mg daily	5 5 5 5-7 5-7
Bronchiectasis	Antibiotics should be given for exacerbations that present with an acute deterioration with worsening symptoms (cough, increased sputum volume or change in viscosity, increased sputum purulence with or without increasing wheeze, breathlessness, haemoptysis) and/or systemic upset. Sputum samples should be taken to guide therapy. Need long course of 10 to 14 days.	Antibiotic choice should be based on previous culture results. Consider need for anti-pseudomonal cover if not responding, or Pseudomonas growth from the sputum. If culture negative send sample for Aspergillus	14

HKP Kısa Süreli Tedavi

- 79 Gram negatif HKP
- 5 gün antibiyoterapi
- % 79 olgu MV
- 2 olguda klinik iyileşme yok
- Nüks oranı % 14
- YB mortalitesi % 34.2
- Oranlar standart uzun süreli tedavilere benzer

VİP'de tedavi süresi

VİP tedavisinde 8 ile 15 günlük tedavilerin karşılaştırılması

- Prospektif, randomize, çift-kör çalışma
- 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

VİP'de tedavi süresi

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

Ventilatör İlişkili Pnömonili Hastalarda Bireyselleştirilmiş Antibiyotik Tedavi Süresi KTÜ Tıp Fakültesi çalışması

- 01 Ocak 2015-31 Aralık 2015
- Prospektif çalışma
- Hastaların antibiyotik tedavi süresi önceden belirlenen kriterlere göre ilk 5 günlük klinik değerlendirme ile belirlendi
- 7-10 günlük tedavi ile >10 günlük tedavi alan hastalar karşılaştırıldı

KTÜ Tıp Fakültesi çalışması

Kısa süreli tedavi kriterleri

1. Öncesinde akciğer hastalığı yokluğu,
2. Akciğer grafisinde diffüz yada yama tarzı infiltrasyon varlığı, lokalize infiltrasyon yokluğu
3. Ampirik başlanan antibiyotigin kültürde üretilen mikroorganizmaya duyarlı olması,
4. İlk üç günde tedaviye klinik cevap alınması
 - Ateş sıklığında ve derecesinde azalma,
 - CRP artışı olmaması,
 - $PaO_2/FiO_2 > 240$,
 - CPIS'te en az 2 puanlık düşme
5. İlk 5 günde tedaviye klinik cevap alınması
 - Ateş yokluğu,
 - CRP'de %50 düşme,
 - $PaO_2/FiO_2 > 300$,
 - CPIS < 5
6. 5 günlük ateşsiz izlem

KTÜ Tıp Fakültesi çalışması

Özellikler	Kısa süreli tedavi n=19	Uzun süreli tedavi n=30	p
Antibiyotik süresi	8.6±1.0	15.3±2.4	<0.0001
Yaş	50.3±15.4	48.9±21.3	0.810
Cinsiyet (E/K)	12/7	18/12	0.936
Glasgow Koma Skoru			
• 0.gün	8.4±1.5	7.4±2.8	0.136
• 3.gün	8.7±1.7	7.4±2.2	0.019
• 5.gün	9.1±1.6	7.9±2.4	0.036
KPİS			
• 0.gün	7.2±0.6	7.7±1.1	0.153
• 3.gün	4.8±0.7	6.2±0.8	<0.0001
• 5.gün	3.4±0.5	5.4±0.6	<0.0001
Ateş			
• -1.gün	37.7±0.4	38.1±1.1	<0.0001
• 0.gün	38.6±0.6	38.5±1.0	0.793
• 3.gün	37.8±0.3	38.3±0.9	0.018
• 5.gün	37.1±0.3	37.9±0.7	<0.0001

Özellikler	Kısa süreli tedavi n=19	Uzun süreli tedavi n=30	p
PaO ₂ /FiO ₂			
• 0.gün	245±46	252±59	0.675
• 3.gün	295±36	250±60	0.007
• 5.gün	356±35	275±47	<0.0001
CRP			
• 0.gün	10.6±7.0	17.7±8.7	0.005
• 3.gün	8.3±5.4	20.9±9.4	<0.0001
• 5.gün	5.4±2.5	18.4±7.8	<0.0001
<u>Prokalsitonin</u>			
• 0.gün	4.3±10.8	3.4±8.6	0.728
• 3.gün	3.7±3.6	5.0±13.9	0.552
• 5.gün	2.9±7.1	7.7±16.9	0.030
Lökosit			
• 0.gün	13.5±6.3	13.5±7.4	0.985
• 3.gün	12.3±5.9	13.3±6.0	0.566
• 5.gün	11.2±4.2	12.2±4.8	0.465
2.VİP atağı	3	4	0.561
Dirençli mikroorganizma ile <u>infeksiyon</u>	0	5	0.142
<u>Mortalite</u> (28 günde)	1	4	0.348
MV süresi	18.3±8.5	23.4±13.7	0.256
Antibiyotiksiz gün	15.6±6.2	8.3±7.5	<0.0001
Yatış süresi	24.9±11.4	28.8±19.1	0.182

KTÜ Tıp Fakültesi çalışması

- Her iki grupta da en sık karşılaşılan mikroorganizmalar *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa*
- Kısa tedavi grubunda *A.baumannii* ve *P.aeruginosa*'nın etken olduğu hastalar 9-10 gün, diğer mikroorganizmaların etken olduğu hastalar ise 7-8 gün tedavi almıştı
- *A.baumannii* suşlarında %81.3, *P.aeruginosa* suşlarında %43.8 oranında karbapenem direnci varken, tüm suşlar kolistine duyarlı idi

KTÜ Tıp Fakültesi çalışması

Etken mikroorganizmalar	Kısa süreli tedavi <u>n=19</u>	Uzun süreli tedavi <u>n=30</u>	p
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5	8	0.760
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	9	0.841
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1	1.000
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	3	1.000
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	5	0.690
<i>Escherichia coli</i>	2	0	0.145
<i>Serratia marcescens</i>	0	2	0.515
<i>Acinetobacter baumannii</i> + <i>Enterobacter aerogenes</i>	1	1	1.000
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Enterobacter cloacae</i>	1	0	0.388
<i>Acinetobacter baumannii</i> + <i>Enterobacter cloacae</i>	0	1	1.000

KTÜ Tıp Fakültesi çalışması

- VAP tedavisi başlanan hastaların bireysel özellikleri
 - Ateş,
 - CPIS,
 - PaO₂/FiO₂,
 - CRP
 - Prokalsitonin

takip edilerek ilk 5 günde klinik ve laboratuvar cevap alınan hastalarda 5 günlük ateşsizlik sağlanması kaydıyla etken mikroorganizma ne olursa olsun 7-10 günlük kısa süreli tedavi yeterli

İdrar yolu infeksiyonları tedavi süresi

Ciprofloxacin
pyelonephritis
placebo

Torsten Sandt
Bo Settergren,

ite
d,

	Ciprofloxacin for 7 days (n=73)	Ciprofloxacin for 14 days (n=83)
Age (years)	46 (27-62)	41 (23-58)
Recurrent urinary tract infections	11 (15%)	10 (12%)
Complicated urinary tract infections	4 (5%)	10 (12%)
Diabetes mellitus	2 (3%)	7 (8%)
Temperature (°C)	39.2 (38.7-39.7)	39.0 (38.5-39.6)
Flank pain or costovertebral angle tenderness	69 (95%)	79 (95%)
Serum CRP concentrations (mg/L)	100 (56-199)	125 (68-227)
Pyuria	70 (96%)	78 (94%)
Bacteria isolated from pretreatment urine cultures		
Escherichia coli	64 (88%)	79 (95%)
Staphylococcus saprophyticus	3 (4%)	1 (1%)
Klebsiella pneumoniae	3 (4%)	0
Others	3 (4%)	3 (4%)
Positive blood culture	16 (22%)	26 (32%)*
Initial intravenous dose(s) of ciprofloxacin	14 (19%)	11 (13%)

Data are number (%) or median (IQR). All blood cultures grew *Escherichia coli*. *Blood cultures missing for one patient.

Table 2: Baseline characteristics of the per-protocol population

İdrar yolu infeksiyonları tedavi süresi

	Ciprofloxacin for 7 days	Ciprofloxacin for 14 days	Difference (90% CI)	Non-inferiority test p value
Short-term efficacy	73	83		
Cure	71 (97%)	80 (96%)	-0.9% (-6.5 to 4.8)	0.004
Clinical failure or recurrent symptomatic urinary tract infections	2 (3%)	3 (4%)	..	
Cumulative efficacy	73	84		
Cure	68 (93%)	78 (93%)	-0.3% (-7.4 to 7.2)	0.015
Clinical failure or recurrent symptomatic urinary tract infections	5 (7%)	6 (7%)	..	

Data are number (%), unless otherwise indicated.

Table 3: Clinical outcomes in the per-protocol population

İdrar yolu infeksiyonları tedavi süresi

Table 2. Microbiologic eradication and clinical success rates at end of therapy

Population	Levofloxacin 750 mg Once Daily for 5 Days 5–7 Days Postactive Therapy		Ciprofloxacin 500/400 mg Twice Daily for 10 Days 0–2 Day Postactive Therapy		Difference (95% CI)
	n/N	(%)	n/N	%	
Microbiologic eradication rate*					
mITT	253/317	(79.8)	234/302	(77.5)	2.3 (–8.8 to 4.1)
ME	234/265	(88.3)	209/241	(86.7)	1.6 (–7.4 to 4.2)
Clinical success rate*					
mITT	262/317	(82.6)	237/302	(78.5)	4.1 (–10.4 to 2.1)
ME	242/265	(91.3)	210/241	(87.1)	4.2 (–9.6 to 1.2)

CI = confidence interval; mITT = modified intent to treat; ME = microbiologically evaluable.

* Subjects with an outcome of unknown in the mITT population are included in the denominator.

Table 3. Microbiologic eradication and clinical response rates at posttherapy

Population	Levofloxacin 750 mg Once Daily for 5 Days 10–17 Days Postactive Therapy		Ciprofloxacin 500/400 mg Twice Daily for 10 Days 5–12 Days Postactive Therapy		Difference (95% CI)
	n/N	(%)	n/N	%	
Microbiologic eradication rate*					
mITT	253/317	(79.8)	241/302	(79.8)	0 (–6.3 to 6.3)
ME	228/265	(86.0)	215/241	(89.2)	3.2 (–2.5 to 8.9)
Clinical success rate*					
mITT	257/317	(81.1)	242/302	(80.1)	–0.9 (–7.2 to 5.3)
ME	229/265	(86.4)	213/241	(88.4)	2.0 (–3.9 to 7.8)

CI = confidence interval; mITT = modified intent to treat; ME = microbiologically evaluable.

* Subjects with an outcome of unknown in the mITT population are included in the denominator.

İdrar yolu infeksiyonları tedavi süresi

J Trauma Acute Care Surg. 2015 Oct;79(4):649-53. doi: 10.1097/TA.0000000000000822.

Short-duration treatment for catheter-associated urinary tract infections in critically ill trauma patients.

Jarrell AS¹, Wood GC, Ponnapula S, Magnotti LJ, Croce MA, Swanson JM, Boucher BA, Fabian TC.

TABLE 2. Initial CA-UTI Characteristics

Characteristic	Short-Duration Group (n = 77)
Time from admission to initial CA-UTI, median (IQR), d	5 (0–11)
Infecting organism, n (%) [*]	
<i>E. coli</i>	23 (30)
<i>Enterococcus</i> species	17 (22)
Other gram positive	12 (16)
<i>Pseudomonas</i> species	11 (14)
<i>Klebsiella</i> species	7 (9)
<i>Proteus mirabilis</i>	4 (5)
<i>Enterobacter</i> species	5 (7)
<i>Acinetobacter</i> species	1 (1)
<i>Serratia marcescens</i>	1 (1)
<i>Citrobacter koseri</i>	3 (4)
Polymicrobial infection, n (%)	3 (4)
MDR organisms, n (%)	26 (34)
Duration of treatment, mean (SD), d	4 (1)
IEAT, n (%)	6 (8)

^{*}Some patients had polymicrobial CA-UTIs.
IEAT, inappropriate empiric antibiotic therapy.

TABLE 3. Patient Clinical and Microbiologic Outcomes

	Short-Duration Group (n = 77)
Clinical outcome, n (%)	
Success	63/77 (82)
Failure	12/77 (16)
Inconclusive	2/77 (3)
Microbiologic outcome, n (%)*	
Success	36/48 (75)
Failure	7/48 (15)
Relapse	4/48 (8)
Inconclusive	1/48 (2)
New CA-UTI, n (%)*	6/48 (13)
Survival to discharge, n (%)	74/77 (96)

*Determined from evaluable follow-up cultures.

İdrar yolu infeksiyonları tedavi süresi

In conclusion, short-duration treatment of CA-UTI provided acceptable clinical and microbiologic effectiveness in critically ill trauma patients. These results suggest that short-duration antibiotic therapy for approximately 4 days could be used for treating CA-UTIs in this population. Ideally, these results would be confirmed in a prospective randomized trial.

İdrar yolu infeksiyonları tedavi süresi

URINARY TRACT

Amoxicillin resistance is common, therefore **ONLY** use if culture confirms susceptibility. In the elderly (>65 years), do not treat asymptomatic bacteriuria: it occurs in 25% of women and 10% of men and is not associated with increased morbidity. In the presence of a catheter, antibiotics will not eradicate bacteriuria; only treat if systemically unwell or pyelonephritis likely.

Co-amoxiclav is alternative in patients with low GFR. Nitrofurantoin should not be used if GFR is <60mL/min/1.73m² or trimethoprim if GFR is <15mL/min/1.73m².

Cystitis in women	Routine urine culture unnecessary for simple cystitis in adult women. Further diagnosis should be made on basis of symptoms and dipstick analysis (see HPA guidance).	TRIMETHOPRIM 200mg BD, or NITROFURANTOIN MR 100mg BD (Note that trimethoprim may cause a rise in serum creatinine especially in pre-existing renal impairment due to competition for renal excretion) Co-amoxiclav is alternative in patients with low GFR (see above)	3 3
UTI in men		TRIMETHOPRIM 200mg BD, or NITROFURANTOIN MR 100mg BD Co-amoxiclav is alternative in patients with low GFR (see above)	7 7

İdrar yolu infeksiyonları tedavi süresi

Condition	Comments	Drug and dose (listed in order of preference)	Duration (days)
UTI or confirmed asymptomatic bacteriuria in pregnant women	Screening requires a urine sample to be sent to microbiology for microscopy and culture, dip stick testing alone is not adequate	AMOXICILLIN 500mg TDS, or NITROFURANTOIN MR 100mg BD, or CEFALEXIN 500mg TDS for 7 days, or TRIMETHOPRIM 200mg BD for 7 days (unless folate deficient or taking folate antagonist [e.g. antiepileptic or proguanil])	7 7 7 7
UTI in children	< 3 months , immediate paediatric referral > 3 months with acute pyelonephritis/upper UTI , consider referral to paediatric specialist, treat with antibiotics > 3 months with cystitis/lower UTI , treat. If still unwell after 24 to 48 hours, child should be reassessed	TRIMETHOPRIM 4mg/kg BD (max 200mg), or CEFALEXIN 1 month-1 year - 125mg BD 1 - 5 years - 125mg TDS 5 - 12years - 250mg TDS	3 (lower) 7-10 if upper UTI
Pyelonephritis	Culture required.	CO-AMOXICLAV 625mg TDS, or CIPROFLOXACIN 500mg BD	7-10
Epididymo-orchitis	Screen for chlamydia.	DOXYCYCLINE 100mg BD Add IM CEFTRIAZONE 500mg stat if there likelihood of sexually transmitted pathogen	10-14

Yara ve deri infeksiyonları tedavi süresi

WOUND AND SKIN INFECTION			
Condition	Comments	Drug and dose (listed in order of preference)	Duration (days)
Surgical wounds, abscesses, mastitis, wound infection	Abscesses should be drained.	FLUCLOXACILLIN 500mg QDS, or CLARITHROMYCIN 500mg BD	5 5
	If wound could be contaminated with soil, faeces or bodily fluids or if infection area has poor vascular supply.	CO-AMOXICLAV 625mg TDS, or CLARITHROMYCIN 500mg BD and METRONIDAZOLE 400mg TDS, or CLINDAMYCIN 300mg QDS	5 5 5
Cellulitis - limb	If afebrile and well other than cellulitis oral therapy is adequate. If febrile and unwell admit or arrange for IV antibiotics (flucloxacillin or clarithromycin, as approved under PCT Cellulitis pathway). If river or seawater exposure discuss with microbiologist.	FLUCLOXACILLIN 500mg QDS, or CLARITHROMYCIN 500mg BD	5 5
- facial	Early referral necessary if not responding to treatment.	CO-AMOXICLAV 625mg TDS	7

Otitis treatment duration

Condition	Comments	Drug and dose (listed in order of preference)	Duration (days)
Otitis externa (acute)	First use aural toilet and analgesia. Cure rates similar for topical acetic acid or antibiotic ± steroid	ACETIC ACID spray (EarCalm®) 1 spray TDS, or PREDNISOLONE + NEOMYCIN ear drops 3 drops TDS	5
Otitis media (acute) – child doses	<p>Antibiotics do not reduce pain in first 24 hours, subsequent attacks or deafness. Use paracetamol or NSAID.</p> <p>Otitis media resolves in 60% of patients in 24 hours without antibiotics. Antibiotics reduce pain at 2 days (NNT 15)</p> <p>Consider antibiotics (2 to 3 days) if:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <2 years AND bilateral otitis media (NNT 4) or marked otoscopic signs and ≥ 3 symptoms ▪ All ages with otorrhea (NNT 3) <p>Immediate prescribing may be appropriate for the following groups:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ otorrhoea ▪ <2 years with bilateral acute otitis media <p>Haemophilus is an extracellular pathogen so macrolides (e.g., erythromycin), which concentrate intracellularly, are less effective therapy.</p>	ANTIBIOTIC TREATMENT NOT ROUTINELY RECOMMENDED	
		If antibiotic is required, AMOXICILLIN 40-90mg/kg/day in 3 divided doses up to 1 gram TDS, or CLARITHROMYCIN	5
		<p><8kg - 7.5mg/kg BD 8-11kg - 62.5mg BD 12-19kg - 125mg BD 20-29kg - 187.5mg BD 30-40kg - 250mg BD</p> <p>2nd line - CO-AMOXICLAV 1-6yrs - 156mg TDS 6-12yrs - 312mg TDS</p>	5

Sonuç

- Kişilerin hastalığına ve bireysel özelliklerine göre uygun ilacı, uygun dozda, uygun sürede verilmesi başlıca vazifemizdir.
- Tedavi süresini kısaltmak mümkündür. Yeni teknolojilerle daha da kısalabilir.
- Unutulmamalıdır ki; yanlış tanıda tek doz antibiyotik bile kullanmak geleceğimizi etkilemektedir!



TEŞEKKÜRLERİMLE.....



Karadeniz
Teknik
Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Farabi
Hastanesi

Önce doğruyu bilmek gerekir. Doğru bilinirse
yanlışta bilinir ama önce yanlış bilinirse doğruya
ulaşamaz -Farabi