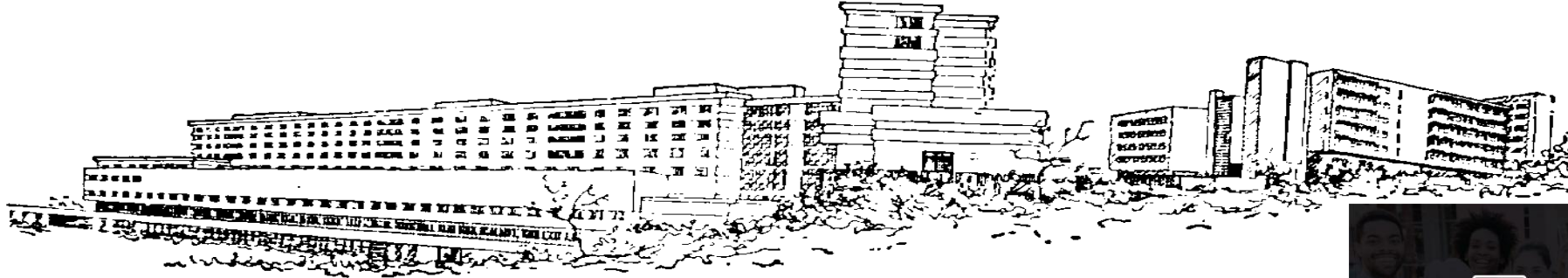


# Antimikrobiyal Yönetimde Disiplinler Arası İş Birliği

## Doğru İlaç



Dr. Gökhan Metan  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı  
ANKARA



# “Çıkar çatışması”\*

- Kongre ve sempozyum sunumları için “honorarium”
  - Pfizer, Gilead, Neutec, Abdi-İbrahim, “Roche Diagnostics”
- Kongre katılım desteği
  - Pfizer
- Danışmanlık
  - Pfizer, Abdi-İbrahim

\*2022-2025

# Sunum planı

- Doğru ilaç?
- Tedavisi güç bakterilerde tedavi seçenekleri
  - MRSA
  - VRE
  - 3. kuşak sefalosporinlere dirençli Enterobacterales
  - Karbapeneme dirençli Gram-negatif bakteriler
- Empirik tedavide uygun antibakteriyel spektrum seçmek için direnç riskine dayalı algoritma?
- De-eskalasyon



# Doğru İlaç

- Etken mikroorganizmaya karşı *in vitro* etkili
  - Mümkmn olan en dar spektrumlu
- Enfeksiyon bölgesinde etkin konsantrasyona ulaşabilecek
- Hastanın klinik tanımlayıcı özellikleri göz önüne alınarak dozu düzenlenmiş
  - Yaş, vücut ağırlığı, gebelik, alerji, böbrek ve karaciğer fonksiyonları
  - Sıvı yükü, albümin seviyesi
  - Kullanılan diğer ilaçlar (ilaç-ilaç etkileşimi)
- Yan etki spektrumu en dar
- Uygun zamanda başlanan (Ör: sepsik şok 1 saat, ..)
- Uygun verilme yolu kullanılan (intravenöz, oral, ..)
- Gerekli süre kullanılan



# Henüz Çaresiz Olmadığımız Çok İlaça Dirençli Bakteriler

## Metisiline dirençli *Stapyhylococcus aureus* (MRSA)

Antibiyotik	Öneri
<b>Vankomisin</b>	Minimal inhibitör konsntrasyon (MİK) rapor edilmeli (Gradient yöntemleri broth dilüsyon ile uyumlu) Vankomisin MİK değeri 1-2 arası olan izolatlarda tartışma devam ediyor Vankomisin düzeyi izlenmeli <ul style="list-style-type: none"><li>• Pnömonide EAA/MİK of <math>\geq 400</math> (EAA: Eğrinin altında kalan alan)</li><li>• Bakteriyemi EAA/MİK <math>\geq 350</math> (?)</li></ul>
<b>Teikoplanin</b>	Proteine bağlanması nedeni ile uygun dozlama yapılmazsa terapötik başarısızlık, uygun dozda verilirse vankomisin ile aynı etkinlikte
<b>Linezolid</b>	Çalışmaların metodolojisindeki sorularla beraber hastane kökenli pnömonide vankomisine üstün olma potansiyeli mevcut (meta-analizlerde vankomisin ile benzer etkinlik) Uzamış tedavide kemik iliği toksisitesi
<b>Daptomisin</b> (pnömoni ve menenjit hariç)	Vankomisin MİK'i yüksek olan MRSA bakteriyemisinde vankomisine göre daha üstün <ul style="list-style-type: none"><li>• retrospektif olgu serisi</li></ul> Düşük doz daptomisin kullanımında direnç (8-10 mg/kg) kullanılmalı Öncesinde vankomisin kullanan hastalarda direnç daha sık, kurtarma tedavisinde kombinasyon

# Henüz Çaresiz Olmadığımız Çok İlaça Dirençli Bakteriler

## Vankomisine dirençli Enterokok (VRE)

Antibiyotik	Öneri
Linezolid	<p>Daptomisin ile linezolidi VRE tedavisinde karşılaştıran 11 çalışmanın meta-analizi (Toplam 1339 hasta)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Genel mortalite (RR = 1.07,% 95 CI 0.83-1.37)</li><li>• Klinik kür (RR = 1.11,% 95 CI 0.88-1.42)</li><li>• Mikrobiyolojik kür (RR = 0.99,% 95 CI 0.90-1.09),</li><li>• Yan etki açısından da her iki ilaç arasında farklılık yok</li></ul>
Daptomisin	<p>Ülkemizde ruhsat ve geri ödeme <i>S. aureus</i> enfeksiyonları için Kullanılacaksa endikasyon dışı kullanım onayı alınmalı</p>

# Henüz Çaresiz Olmadığımız Çok İlaça Dirençli Bakteriler

## 3.kuşak sefalosporinlere dirençli Enterobacterales

Etken bakteri	Önerilen tedavi	Ek öneri
Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten Enterobacterales	Meropenem/İmipenem/ Ertapenem  Piperasilin-tazobaktam (MİK değeri yüksek bakterilerde !!!)	Ertapenem 1x1 gr dozunda septik şokta kanda yeterli konsantrasyona ulaşmayabilir Tigesiklin intraabdominal enfeksiyonlarda MİK<0.5 önemli seçenek Aminoglikozidler ve florokinolonlar idrar yolu enfeksiyonlarında etkili Nitrofurantoin, fosfomisin, Trimetoprim-sülfametoksazol sistit tedavisinde etkili
Amp-C beta-laktamaz üreten Enterobacterales	Septik şok, menenjit, bakteriyemi öncelikli tedavi: Meropenem/İmipenem	Alternatif tedavi sefepim Komplike idrar yolu enfeksiyonu ve stabil hasta aminoglikozit, florokinolon, , trimetoprim-sülfametoksazol , ...

# Karbapeneme Dirençli Gram-Negatif Bakteri Enfeksiyonlarında Rehber Önerileri?

	Enterobacterales			Çok ilaca dirençli	
	KPC	NDM, VIM, IMP	OXA-48	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
Seftolozan/tazobaktam				İlk tercih	
Seftazidim/avibaktam	İlk tercih		İlk tercih	Alternatif	
İmipenem/silastatin/relabaktam	Alternatif			Alternatif	
Meropenem/vaborbaktam	Alternatif				
Aztroneam-avibaktam	Alternatif	İlk tercih	Alternatif	Alternatif	
Sefiderokol	Alternatif	Alternatif	Alternatif	Alternatif	Alternatif
Sulbaktam/durlobaktam					İlk tercih

 Etkili değil,

 In vitro duyarlılık değişken

*Paul M, et al. Clin. Microbiol. Infect. 2022, 28, 521–547.*  
*Tamma PD, et al. Clin. Infect. Dis. 2022, 75, 187–212.*  
*Cahaibi K, et al. Antibiotics 2023; 12:654*

# Eldeki Seçenekler ile Karbapeneme dirençli Gram-negatif Bakteri Enfeksiyonlarında Tedavi

Etken bakteri	Önerilen tedavi	Ek öneri
Karbapeneme dirençli Enterobacterales	Duyarlı ve ulaşılabilirse ise <b>seftazidim-avibaktam</b> ilk tercih  <b>Kolistin/Polimiksin B</b> ve duyarlı olduğu bir ilaç (Tigesiklin, fosfomisin, ..)	Duyarlı olduğu başka ilaç yoksa sinerji sonuçları alınana kadar ; <ul style="list-style-type: none"><li>• Meropenem + ertapenem (doz 2 g/gün önerilebilir) ± kolistin/polimiksin B</li><li>• Fosfomisin + Meropenem</li><li>• ...</li></ul>
Karbapeneme dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i>	Kolistin/Polimiksin B <ul style="list-style-type: none"><li>- Başka bir antibiyotiğe daha duyarlı ise kombine</li><li>- Duyarlı olduğu başka antibiyotik yok ise duyarlılığına bakılmaksızın <b>sulbaktam</b> ile kombine</li></ul>	Randomize kontrollü çalışma karbapenem ile kombinasyonunun üstünlüğünü göstermedi OVERCOME çalışmasında in vitro sinerji varlığında klinik kür oranı daha yüksek
Çok ilaca dirençli <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Duyarlı olduğu enfeksiyon bölgesinde etkin konsantrasyon oluşturan antibiyotik seçilmeli	Sadece tek bir beta-laktam bir antibiyotiğe duyarlı ise aminoglikozit kombinasyonu (?)

# Nefrotoksisite açısından Kolistin vs Polimiksin B

- Kolistin veya polimiksin B tedavisi alan 190 hasta değerlendirildi (Her grupta 95 hasta)
- **Akut Böbrek Hasarı Görülme Sıklığı:**
  - Kolistin grubunda anlamlı olarak daha yüksek
  - **%34.7 (n=33) → %52.6 (n=50) | P = 0.013**
- **Bağımsız Risk Faktörleri (Çok Değişkenli Analiz):**
  - **Kolistin Tedavisi** [OR: 3.882 (%95 GA: 1.829-8.241)]
  - **Eşzamanlı Vazopresör Kullanımı** [OR: 2.08 (%95 GA: 1.036-4.179)]
  - **Yaş** [OR: 1.036 (%95 GA: 1.014-1.058)]

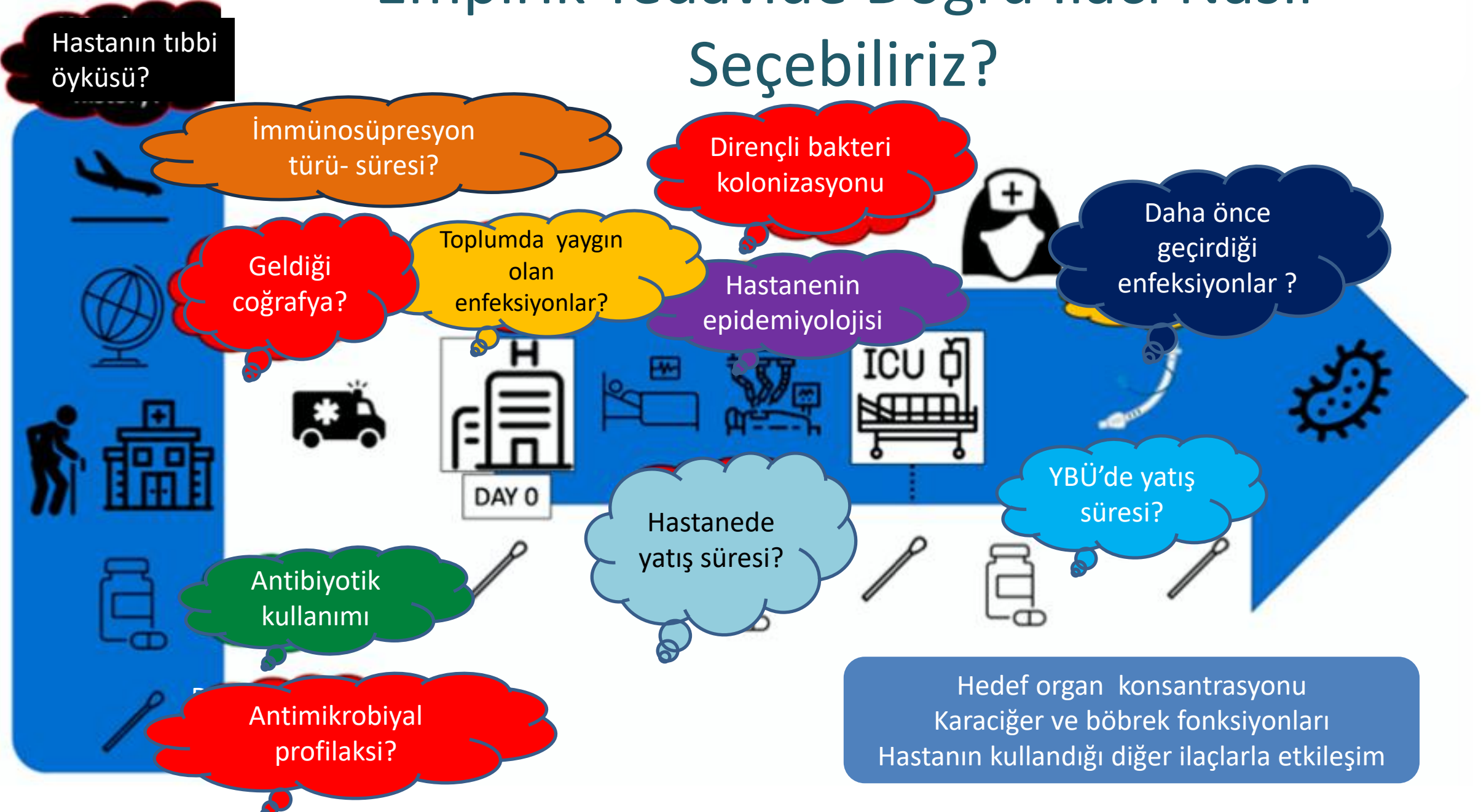
İdrar yolu enfeksiyonlarında  
kolistin tercih edilmeli

Polimiksin B ile nörotoksisite  
oranını daha yüksek bulan  
çalışmalar mevcut

# Kombinasyon vs Monoterapi

Argüman	Empirik Tedavi	Hedefe Yönelik Tedavi
En az bir aktif molekül bulundurma oranını artırmak	✓	-
Sinerjistik etki ile bakteriyel klirens iyileştirmek	✓	Deneysel ortamda endokardit için kanıt mevcut Bazı çalışmalarda mikrobiyolojik kür oranları daha yüksek fakat klinik kür oranları benzer
Enfeksiyon bölgesinde etkin antibiyotik konsantrasyonunu artırmak	✓	Kanıtlanmamış
Dozları azaltarak toksisiteleri azaltmak	✓	✗
Bakteriyel direnç gelişmesini önlemek	✓	✗ Türberküloz hariç ispatlanmamış

# Empirik Tedavide Doğru İlacı Nasıl Seçebiliriz?



G

6

## SEPSİS / SEPTİK ŞOKTAKİ ERİŞKİN HASTADA ANTİMİKROBİYAL TEDAVİ

Septik /septik şoktaki hasta

- $\geq 72$  saat hastanede yatıyor
- Son 1 ayda immunsupresif tedavi VEYA nötropenik VEYA post-allo-HSCT  $<1$  yıl VEYA tedavi almamış hematolojik malignite
- Son 1 ayda  $\geq 7$  gün fluorokinolon, 2./3. kuşak sefalosporin veya beta-laktam-beta-laktamaz inhibitör tedavisi öyküsü
- Son 1 ayda  $\geq 72$  saat hastanede yatış öyküsü
- Renal replasman tedavisi alıyor
- Son 6 ayda MDR bakteriyle enfekte veya kolonize
- Son 1 ayda MDR bakteri üremesi olan hasta ile aynı odayı  $\geq 1$  hafta paylaşmış
- Bakımevinde kalıyor

Hiç biri yok

En az biri var

MDR riski düşük riskli hasta tedavi şemasına bakınız

 $\geq 72$  saat YBÜ yatışı

YOK

VAR

- <sup>1</sup>Son 1 ayda  $\geq 7$  gün antibiyotik öyküsü yok: **Piperasilin-tazobaktam / <sup>2</sup>sulbaktam-sefoperazon**
- <sup>1</sup>Son 1 ayda  $\geq 7$  gün SAM/CAM: **Piperasilin-tazobaktam/sulbaktam-sefoperazon + aminoglikozid**
- Son 1 ayda  $\geq 7$  gün 3. kuşak sef./ fluorokinolon/ piperasilin-tazobaktam/tigesiklin, karbapenem: **Meropenem/ imipenem**
- Septik şokta, hangi AB aldığı bilinmiyor: **Meropenem / imipenem**

- Son 3 ayda KR GNB ile kolonize
- Son 3 ayda KR GNB ile enfekte
- Son 2 haftada  $>3$  gün karbapenem kullanımı
- Sepsis karbapenem altında gelişmiş
- Dış merkez yoğun bakımda  $\geq 48$  saat yatış sonrası transfer ve aldığı antibiyotik bilinmiyor

- Son 3 ayda KR GNB ile kolonize
- Son 3 ayda KR GNB ile enfekte
- Son 2 haftada  $>3$  gün karbapenem kullanımı
- Sepsis karbapenem altında gelişmiş
- Dış merkez yoğun bakımda  $\geq 48$  saat yatış sonrası transfer ve aldığı antibiyotik bilinmiyor

En az biri var

Hiçbiri yok

Meropenem / imipenem + <sup>3</sup>polimiksin / aminoglikozid

Meropenem / imipenem

<sup>1</sup> Son 6 ayda 3. kuşak sefalosporin dirençli üremesi varsa **meropenem / imipenem** tercih edilir.<sup>2</sup> İntraabdominal enfeksiyon kaynaklı sepsis/septik şokta **sulbaktam-sefoperazon metronidazol** ile kombine edilir.<sup>3</sup> Üriner sistem kaynaklı sepsis düşünülüyorsa polimiksin olarak **kolistin** tercih edilmelidir.

- $\geq 2$  SIRS kriterini karşılayan (bkz. "Erişkin Hastada Sepsis/Septik Şok Tanısı") VE Enfeksiyon odağı olan hastada antibiyotik tedavisi en geç 1 saat, enfeksiyon olasılığı düşük olan hastada 3 saat içinde başlanmalıdır.
- Bütün antibiyotikler tolere edilebilir maksimum dozda verilir. Beta-laktam grubu antibiyotiklerin 1. dozunun 30 dk, diğerlerinin 3 saatlik infüzyonla verilmesi önerilir. Renal bozuklukta antibiyotik dozları 2. günde düzenlenmelidir.
- **Septik şoktaki hastada:**  $>3$  gün SVK varsa, SVK girişi yeri enfekte ise, şok nedeni olarak pnömoni düşünülen hastada son 3 ayda MRSA üremesi varsa, piyürisi olan hastada son 3 ayda idrar kültüründe *E. faecium* üremesi varsa, evre 3 veya 4 akıntılı dekübit varsa, dış merkezde en az 48 saat yatışı var ve aldığı antibiyotikler bilinmiyorsa tedaviye bir **glikopeptid** eklenmelidir. Bu koşulların en az biri var ve son 3 ayda glikopeptid dirençli gram-pozitif üremesi olan hastaya **linezolid** veya **daptomisin** eklenir.
- Genel kural olarak, tüm öneriler için hastanın son 6 ay kültür sonuçları ve direnç paterni incelenmelidir.

Z?

Yeni Sekme Adobe Acrobat

Kalite Güvencesi

Antibiyotik Listesi 2023 dikkate alın

Antibiyotik Olan Hasta)

(Tip I Penisilin Alerjik Hasta)

enfeksiyon.hacettepe

Bookmarks Gmail Haritala

HACETTEPE Tıp Fakültesi

Antibiyotik Yön

Erişkin Aşı Birim

Klinik Araştırma

Araştırma Laboratuvarı

Eğitim

Araştırma

Hasta Hizmetleri

Antimikrobiyal ve İzlem Algoritması

1.Sepsis ve Septik

2.Pnömoni

3. İntraabdominal

4. Santral Sinir Sistemi

5. Üriner Sistem Enfeksiyonu

6. Fungal Enfeksiyon

7. Hematolojik Malnütrisyon

# Rehberin Karbapenem Kullanımı Üzerine Etkisi

 **Tasarım:** Yarı-deneysel çalışma

 **Katılımcılar:**

- 18 yaş üstü, en az 24 saat karbapenem tedavisi alan hastalar

 **Dönemler:**

- **Kontrol (2018):** Rehber yok
- **Müdahale (2020):** Rehber var

	Rehber öncesi (2018) (2018) (n=326)	Rehber sonrası (2020) (n=352)	P Değeri
Uygun karbapenem kullanımı	%49.1	%71.9	<0.001
Karbapenem süresi (gün) (ÇAA)	9 (6–12)	8 (5–11)	0.019
30 günde yeni enfeksiyon	%27.6	%28.3	0.678
Yatış süresi (gün)	28 (16-46)	28 (15-47.5)	0.678
7. gün mortalitesi	%0.03	%1.7	0.125

ÇAA: Çeyrekler arası aralık

# KR-GNB Bakteriyemisinde Sepsis Algoritması

- Kan kültüründe karbapeneme dirençli Enterobacterales (%47.5), *Acinetobacter baumannii* (%36.9) veya *Pseudomonas aeruginosa* (%10.6) üreyen 612 hasta
- Hastaların %30'unda bakteriyemi kaynağı pnömoni

	Rehber öncesi (n=168) (%)	Rehber sonrası (n=444) (%)	p	Odds oranı (%95 Güvenlik aralığı)
Empirik kolistin/Polimiksin B	60 (35.7)	278 (62.6)	<0.001	3.01 (2.08-4.36)
Empirik uygun tedavi	71 (42.3)	248 (55.9)	0.003	1.73 (1.21-2.48)
Meropenem uzamış infüzyon	2 (1.9)	120 (44.0)	<0.001	41.2 (9.96-170.2)
Meropenem maksimum doz	8 (7.5)	176 (64.5)	<0.001	22.5 (14.5-48.1)
Böbrek fonksiyonlarına göre doz ayarlaması	49 (45.8)	156 (57.1)	0.046	1.58 (1.01-2.47)

# Tedavi Başlama Süresi Üzerine Etkisi

- Yerel algoritmaya dayalı bilgisayar destekli klinik karar destek sistemi (KKDS)
- Klinikte görevli doktor ilk doz antibiyotiği KKDS ile seçererek “order” verir ve ilk doz antibiyotik verilir
- Sistem otomatik olarak Enfeksiyon Hastalıkları konsültasyonu ister

## Pnömoni

- KKDS Öncesi: **255 dk** (Konsültasyondan ilk doza)
- KKDS Sonrası: **36 dk** (KKDS'den ilk doza) → **p<0.001**

## Sepsis/Septik Şok

- KKDS Öncesi: **118 dk** (Konsültasyondan ilk doza)
- KKDS Sonrası: **36 dk** (KKDS'den ilk doza) → **p<0.001**

*Zeynep Cansu  
Çalışkan, Tıpta  
Uzmanlık Tezi.  
Danışman  
Prof Dr. Ö Uzun*

# De-eskalasyon

- Klinik ve mikrobiyolojik verilerin ışığında tedavinin en etkili, en dar spektrumlu ve en az toksik olacak şekilde düzenlenmesi
  - veya* tedavinin tümüyle kesilmesi
  - veya* parenteralden orale geçilmesi
- De-eskalasyon için gerekli koşullar
  - Hastanın klinik durumu düzeldi
  - Kültürde üreyen etken ve duyarlılık profili saptandı veya başlangıçta olası etken kabul edilen etkenler dışlandı
- Uygulandığında hastane yatış süresi ve tedavi masraflarının **azaldığı**, enfeksiyonların nüks oranında ise **artış olmadığı** gösterilmiş

# Eve Gidecek Mesajlar

- Hastanın **linik ve epidemiyolojik özellikleri** değerlendirilerek etken ve antimikrobiyal direnci için risk faktörleri tanımlanmalıdır
- Tedavi yanıtını etkileyebilecek tüm **farmakokinetik ve farmakodinamik** faktörler **multidisipliner** bir anlayış ile değerlendirilmelidir
- Etken mikroroganizma saptandığında antimikrobiyal ajanlara duyarlılık sonuçları göz önüne alınarak **de-eskalasyon** elimizdeki sınırlı antibiyotiklerin yaşam sürelerini uzatabilir
- Yerel imkanları göz önüne alan **kurumsal algoritmalar** yol gösterici olabilir

Enfeksiyon Kaynağının Kontrolü !!!

# Okuma Önerileri

- Timsit JF, et al. Antibiotic therapy for severe bacterial infections. *Intensive Care Med* (2025) 51:1867–1885.
- Hota S, Patil SR, Mane PM. Enterococcus: Understanding Their Resistance Mechanisms, Therapeutic Challenges, and Emerging Threats. *Cureus*. 2025;17(2):e79628.
- Meletis G, Karastergiou E. Resistance mechanisms and therapeutic strategies for *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Ther Adv Infect Dis*. 2025;12:20499361251388382.
- Tsuji BT, et al. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: *Pharmacotherapy*. 2019;39(1):10-39.
- Rodríguez-Baño J, et al. Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31(2):e00079-17.
- Holmes NE, et al. Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: vancomycin and beyond. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36(1):17-30. doi:10.1055/s-0034-1397040.
- Chuang YC, Wang JT, Lin HY, Chang SC. Daptomycin versus linezolid for treatment of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2014;14:687.

# ANTİMİKROBİYAL YÖNETİŞİM SERTİFİKA PROGRAMI



Başvuru ve Ayrıntılı Bilgi  
[yasamboyu.hacettepe.edu.tr](http://yasamboyu.hacettepe.edu.tr)

**1.Giriş (Temel Modül)** – Antimikrobiyal yönetim temel kavramlar ve ilkeler, antibiyotik kullanımı, profilaksi, tedavi yaklaşımları

**2.Antimikrobiyal Direnç** – Tarihçe, Gram (+/-) bakterilerde, mantarlarda direnç, dünya ve Türkiye’de AMR, tüketim ve direnç ilişkisi, One-Health kavramı

**3.Akılcı Antibiyotik Kullanımı İlkeleri** – Farmakokinetik/dinamik, doz düzenleme, profilaksi, tedavi süresi, eskalasyon ve de-eskalasyon stratejileri

**4.Tanısal Yönetişim** – Tanısal süreçler, hızlı testler, antibiyogram, yeni.

**5.AYP Geliştirilmesi ve Uygulanması** – Ulusal/kurumsal programlar, hastane uygulamaları, raporlama yöntemleri, özel popülasyonlarda

**6.AMY ve Eğitim** – Erişkin eğitiminin özellikleri, eğitimde sosyal medya, ölçme-değerlendirme, kültürel ve kurumsal farklılıklar, öğrenme iklimi

ALTI MODÜL  
52 SAAT DERS  
25 EĞİTİCİ

Etkin bir Antimikrobiyal  
Yönetişim Programı Kurulana  
Kadar Ne Yapmalı?

Teşekkür ederim

“Çünkü kazanılması sadece bizim gücümüzle mümkün olmasa da uğruna mücadele etmeye değer davalar vardır.”

“İsrail’i tek başımıza  
durduramayız ama bunu  
**denemekten  
vazgeçmeyeceğiz”**

Pedro Sanchez | İspanya Başbakanı