

KLİMİK 2017

XVIII. TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
VE İNFEKSİYON HASTALIKLARI KONGRESİ



Simpozyum 6: Ulusal Antimikrobiyal Yönetimi Nasıl Olmalı?

Antivirallerin Doğru Kullanımı

Dr. Figen Kaptan
İzmir KÇÜ Atatürk EAH



Akılcı ilaç kullanımı:

- Klinik bulgu ve bireysel özelliklere göre
- Uygun ilaca,
- Uygun süre ve dozda,
- En düşük maliyette ve kolayca ulaşılabilmesi

Neden Akılcı İlaç Kullanımı

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), bir insanlık hakkı olarak sağlık ve sağlığa erişmekte eşitlik ilkesinden hareketle, ilaca erişebilirliğin uzun vadeli ilaç politikalarının ayrılmaz bir parçası olarak görülmesi gerektiği sonucuna varmıştır. Daha geniş bir çerçeveden bakıldığında bu konu tüm sağlık politikasının bir parçası olarak değerlendirilmiştir.

Tüm dünyada yanlış ilaç kullanımı hastalık ve ölüm oranlarını artırarak ulaşılabilirliğin azaltılabilir. Bu nedenle Akılcı İlaç Kullanımı (AİK) çalışmaları

1985 yılında Nairobi'de DSÖ tarafından başlatılmış ve bireysel özelliklerle

Dünya Sağlık Örgütü tarafından geliştirilmiştir. Tüm dünya ülkelerinde uygulanmaktadır.

Tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de ilaç kullanımı hastaların tedavilerine ya da yaşam kalitelerine olumsuz etkiler yaratmaktadır.

Bir endikasyon için ilaç kullanımı

Akılcı İlaç Kullanımı, ilaçları doğru şekilde kullanamamakta, tedavi uyumu, ilaç etkileşimleri, advers olay, kronikleşme, ölüm, maliyet, direnç gelişimi, bulaş ...

- 1985: Nairobi, DSÖ toplantısı AİK çalışmaları için başlangıç
- DSÖ: İlaçların >% 50'si uygun olmayan şekilde reçetelenmekte, temin edilmekte veya satılmakta
- Hastaların yarısı da ilaçlarını doğru şekilde kullanamamakta
- Tedavi uyumu, ilaç etkileşimleri, advers olay, kronikleşme, ölüm, maliyet, direnç gelişimi, bulaş ...
- Hem hasta, hem toplum açısından

Akılcı Antibiyotik Kullanımı

Antibiyotik Nedir ?

Bakteriler ve Virüsler Nelerdir?

Antibiyotik Direnci Nedir?

Antibiyotik Direnciyle Mücadele

ru Bilinen

in

lık Günü

yotik

s :)



Antiviral İlaçların Geliştirilmesi

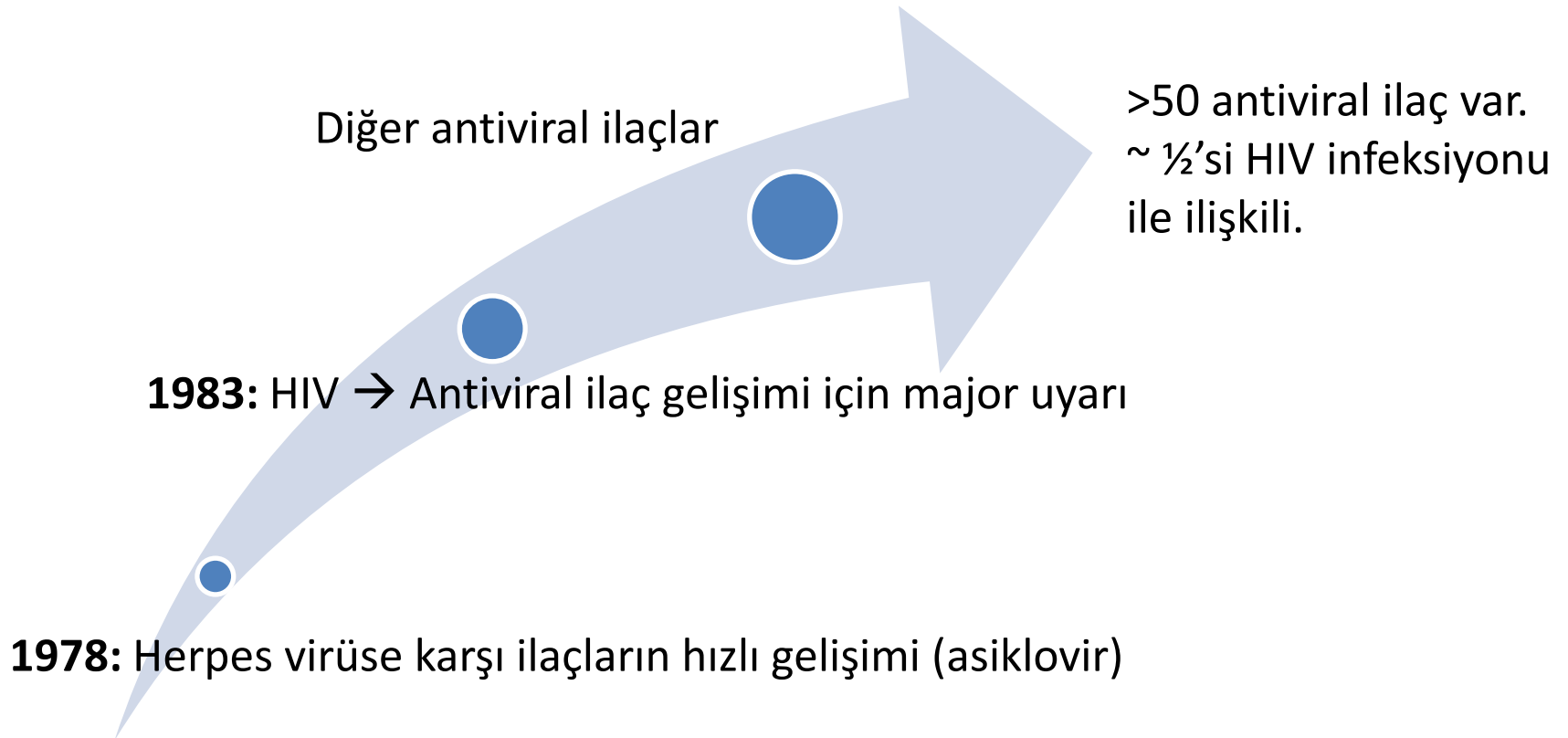
Diğer antimikrobiyal ilaçlara göre daha geride kalmıştır:

- Virüslerin saptanması,
- Virüsler üzerinde çalışma yapılması,
- İlaçların tedavi veya profilaktik kullanımının virüsler üzerindeki etkinliğini değerlendirmek zor.

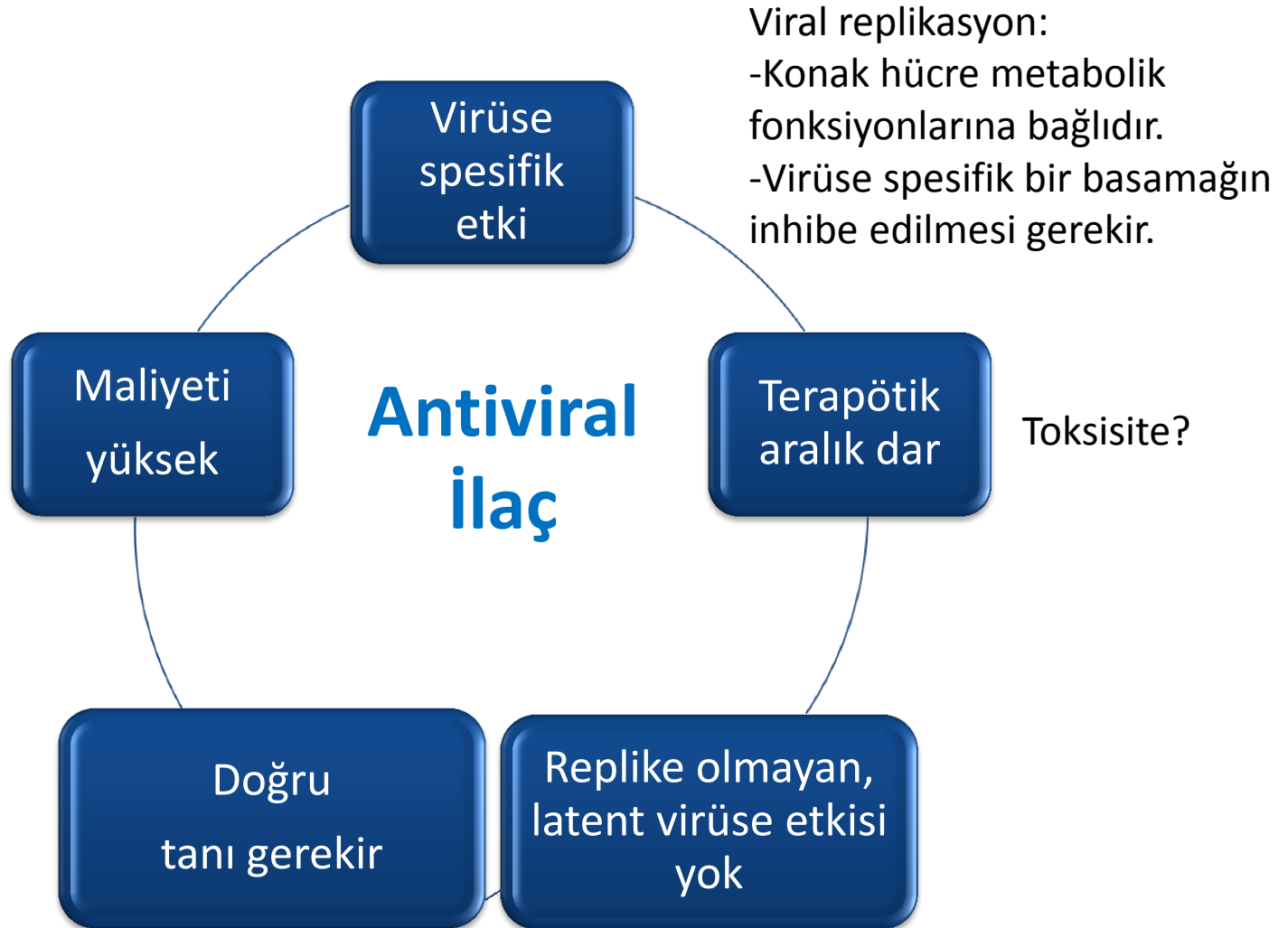
Antiviral İlaçların Geliştirilmesi

- **1964:** New York, 1st Conference on Antiviral Substances
 - Viral replikasyon hücresel enzimlerle olur; viral replikasyonun selektif inhibisyonu???
- **1967:** İlk viral enzimin keşfi
 - Pox virüsü, DNA-bağımlı RNAP
- **1969:** 2nd Conference on Antiviral Substances
 - İdodeoksiüridin: HSV'ye karşı aktif (Prusoff 1963)
 - Amantadin: İnfluenza virüsünü inhibe eder, direnç gelişebilir. (Oxford 1970)
 - İnterferon: Antiviral ilaç potansiyeli var.

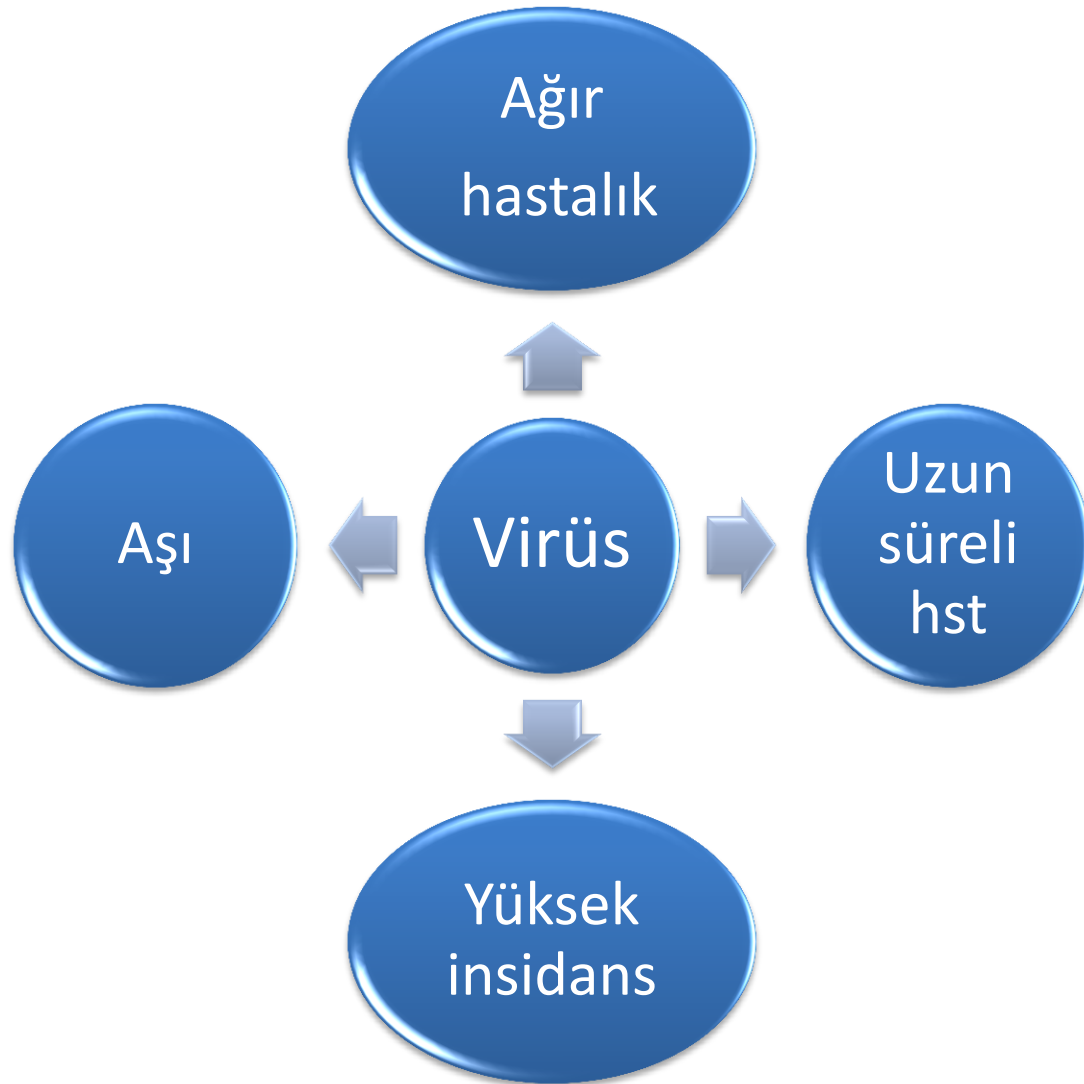
Antiviral İlaçların Geliştirilmesi



Antiviral İlaç Geliştirilmesinin Önündeki Zorluklar



Antiviral ilaç: İdeal Hedef



İlaç Endüstrisinin Antiviral İlaç Geliştirme Nedenleri

Virüs	Aşı varlığı	Yüksek insidans	Ağır hastalık	Kolay tanı	Uzun süren hastalık	Enzim varlığı
Rhino	-	+	-	-	-	+
İnfluenza	+	+	-/+	-/+	-	+
RSV	-	-/+	-/+	-/+	-	+
HCV	-	+	+	+	+	+
HIV	-	+	+	+	+	+
HBV	+/-	+	+	+	+	+
HPV	-	+	-/+	+	+	-/+
Herpes	+/-	+	-/+	+	-/+	+

RSV: Respiratuvar sinsitiyal virüs; HCV: Hepatit C virüsü; HBV: Hepatit B virüsü. HPV: Human papilloma virüsü

Trends in clinical development timeframes for antiviral drugs launched in the UK, 1981–2014: a retrospective observational study

Derek J Ward,¹ Edward Hammond,¹ Luan Linden-Phillips,¹ Andrew J Stevens²

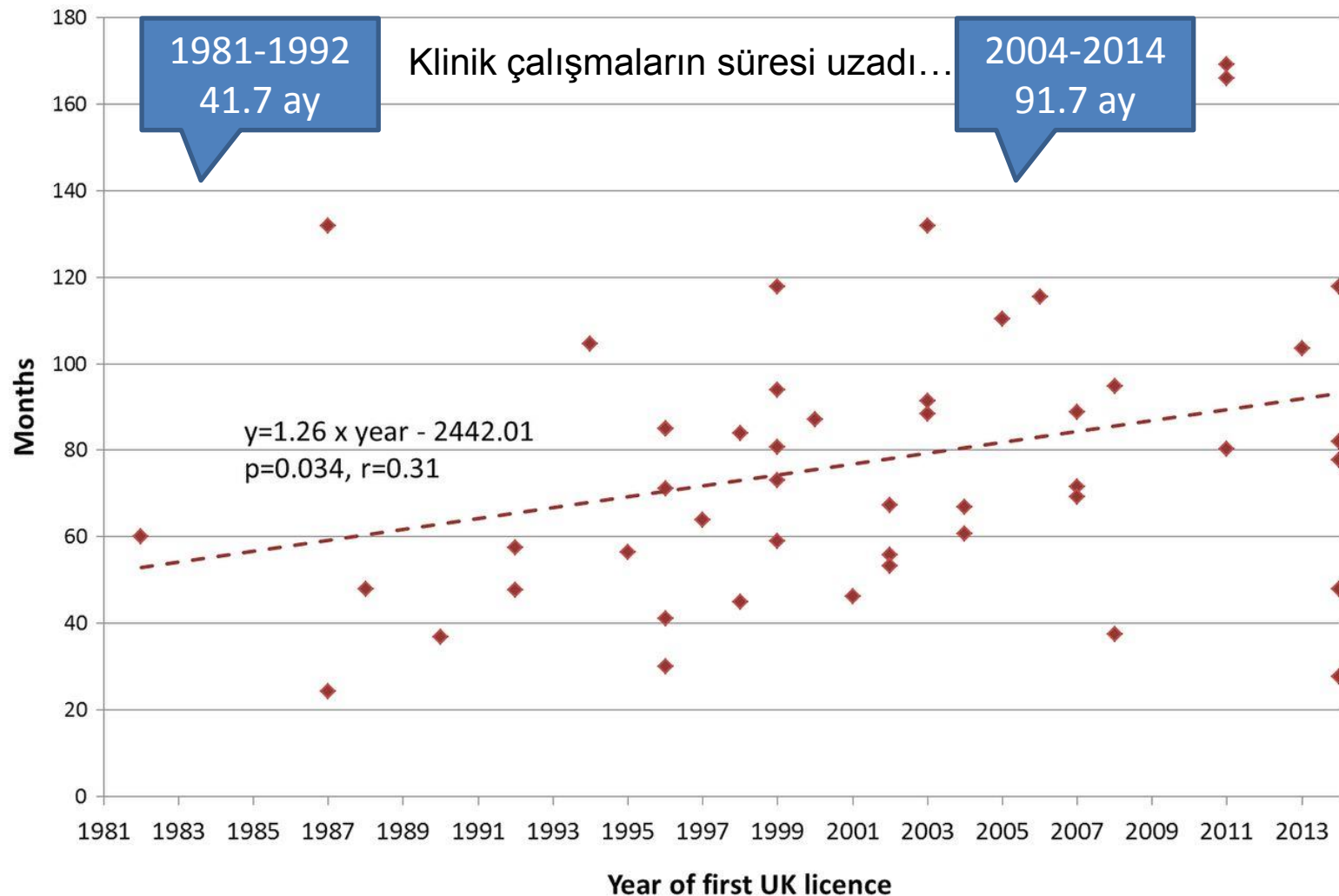
Derek J Ward et al.
BMJ Open 2015;5:e009333

Table 1 Duration of clinical development for antiviral drugs, in total and subdivided into clinical trials and regulatory approval periods, by year of first license and indication in the UK, 1981–2014

	Number	Duration of development (months)								
		Clinical trials period			Regulatory approval period			Total duration		
		Mean	SE	95% CI	Mean	SE	95% CI	Mean	SE	95% CI
All new drugs	48	64.6	4.70	55.9 to 73.3	12.6	0.96	10.8 to 14.7	77.2	4.75	68.7 to 86.6
Drugs licensed between										
1981–1992	7	41.7	9.90	23.5 to 62.6	16.3	5.02	7.3 to 26.8	58.0	13.2	37.6 to 86.4
1993–2003	23	63.2	5.34	53.6 to 73.7	11.2	1.01	9.3 to 13.1	74.4	5.21	64.9 to 84.9
2004–2014	17	78.4	9.02	61.5 to 96.7	13.3	1.10	11.3 to 15.6	91.7	8.80	75.2 to 108.9
Initial licensed indication										
HIV infection	26	55.8	4.18	47.5 to 64.1	11.8	0.94	10.0 to 13.5	67.6	4.43	58.7 to 76.5
Hepatitis C infection	7	92.1	20.52	52.8 to 133.4	13.9	4.69	8.4 to 25.2	106.0	21.00	63.7 to 147.2
Other viral infection	15	66.8	7.97	51.2 to 83.3	13.5	1.59	10.3 to 16.4	80.3	7.32	66.6 to 95.3

N=48 Yeni Antiviral İlaç						
HIV	HCV	CMV	HBV	HSV	İnfluenza	RSV
%54	%15	%13	%8	%4	%4	%2

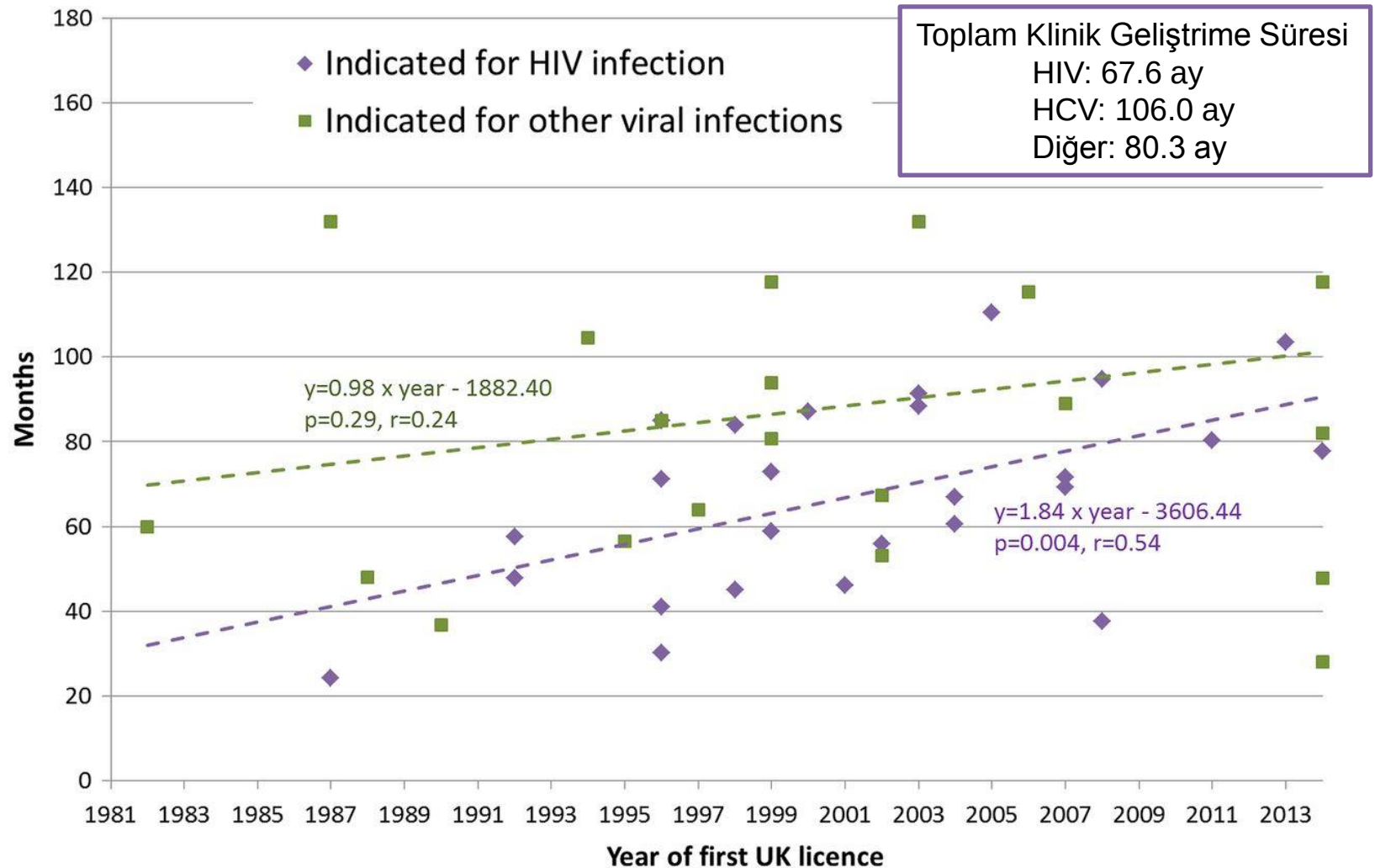
Duration of clinical development for antiviral drugs by year of first license in the UK, 1981–2014.



Derek J Ward et al. BMJ Open 2015;5:e009333

Trends in clinical development timeframes for antiviral drugs launched in the UK, 1981–2014: a retrospective observational study. ©2015 by British Medical Journal Publishing Group

Duration of clinical development for antiviral drugs indicated for HIV and other viral infections by year of first license in the UK, 1981–2014.



Derek J Ward et al. BMJ Open 2015;5:e009333

Antiviral Tedavide Başı Çeken Etkenler: HIV, HBV ve HCV

- Antiviral ilaçlara duyarlılık bakılabiliyor.
- Farklı kompartmanlardaki virüs miktarı kantitatif olarak saptanabiliyor.
- Tedaviye yanıtı izlemek için “surrogate” göstergeler var.
- Antiviral ilaçların pK özellikleri saptanabiliyor.

Antiviral tedavide başı çeken etkenler: HIV, HBV ve HCV

HBV	HCV	HIV
İnterferon Lamivudin Telbivudin Entekavir Telbivudin Tenofovir	İnterferon Ribavirin Simeprevir Sofosbuvir Ledipasvir/sofosbuvir Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir Daklatasvir Sofosbuvir/velpatasvir	ABC/3TC TDF/FTC TAF/3TC Efavirenz Etravirin Rilpivirin Lopinavir/ritonavir Darunavir/ritonavir Atazanavir/ritonavir Raltegravir Elvitegravir/kobisistat Dolutegravir Maravirok Enfuvirtid
EASL AASLD		EACS IAS DHHS

Antiviral İlaç Harcamaları Artmakta

- Stockholm: Metropol
- Hospitalize / ayaktan hasta
- Geri ödemesi olan / hasta payı ödenen ilaç
- 2006-2009 verileri değerlendirilmiş → 2010 ve 2011 öngörü ...
- Tüm ilaç harcamalarında ↑ bekleniyor.
 - 2010'da %2 ↑
 - 2011'de %4 ↑

Antibiyotik harcamaları: Stabil kalacağı öngörülüyor.

Antiviral harcamaları: ↑ bekleniyor. Yeni HIV, HCV, HBV ilaçları

Aşı harcamaları: Her yıl %7 ↑ bekleniyor. Pnömonokok, HPV, influenza

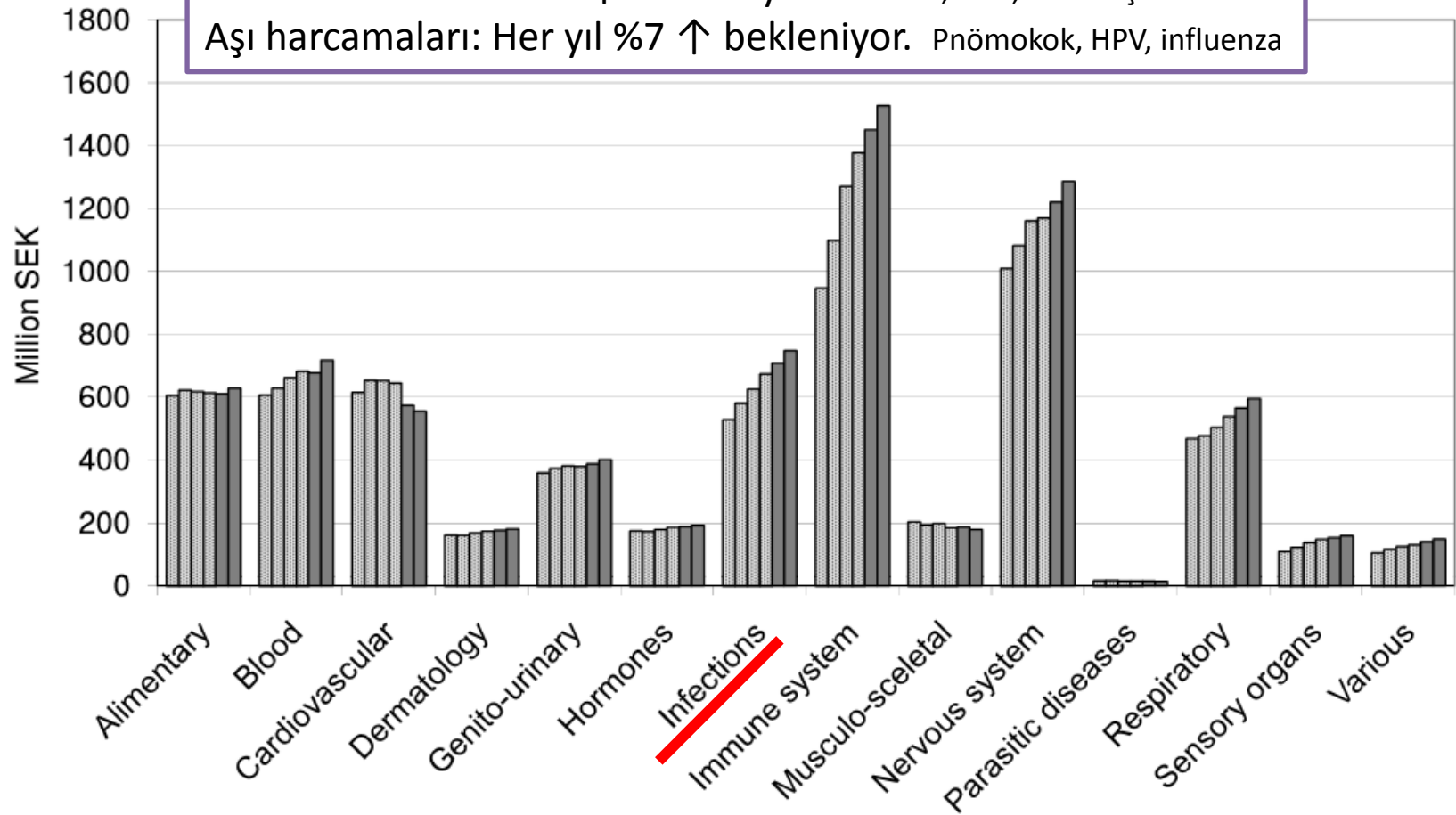


Figure 2 Historical and predicted drug expenditures 2010 and 2011 (forecast in February 2010) for all pharmacological groups (ATC 1st level) in Stockholm County Council.

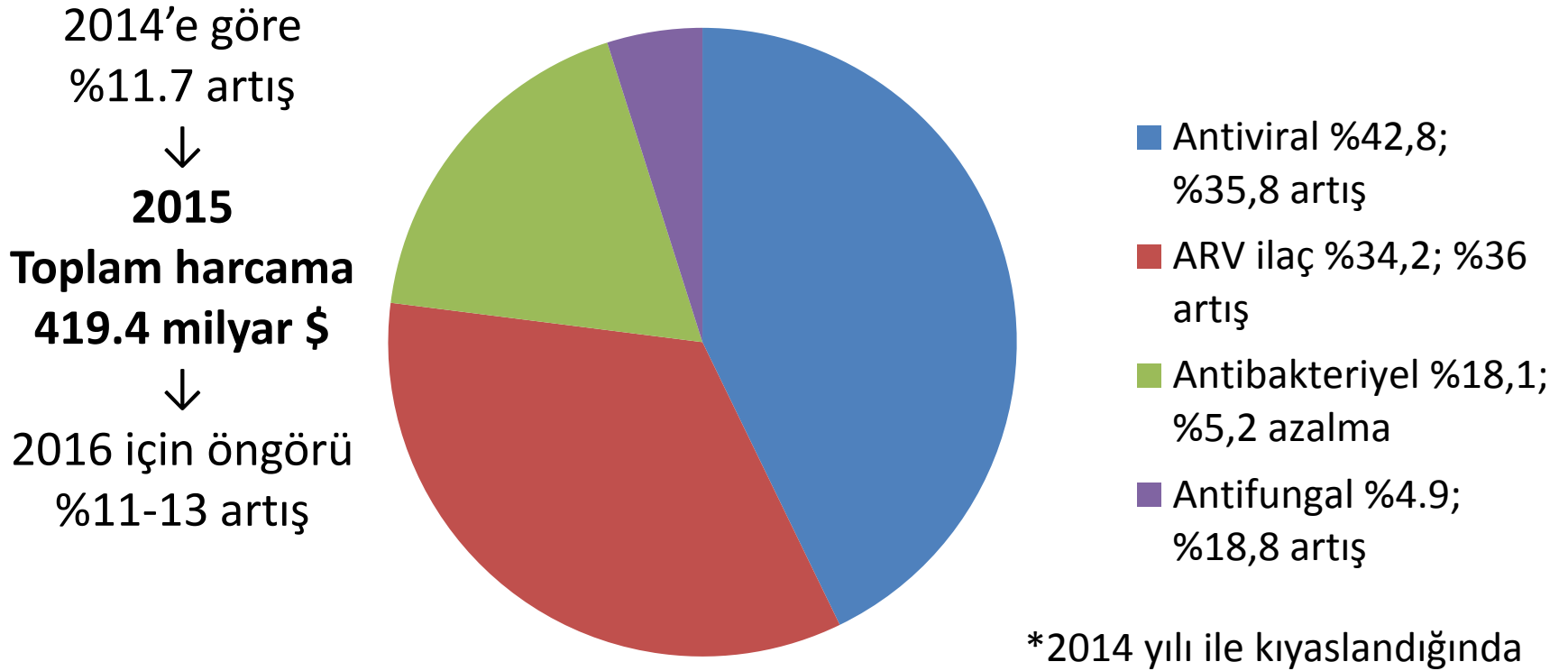
Table 2: Historical and predicted drug expenditures for 2010 and 2011 in different therapeutic areas.

ATC	Therapeutic area	Expenditures		Forecast		Change 2010		Change 2011		
		2007	2008	2009	2010	2011	MSEK	(%)	MSEK	(%)
A02	Drugs for acid related disorders	143	124	113	107	104	-5	-5%	-3	-3%
A10	Drugs for diabetes	194	209	214	223	231	9	4%	8	4%
A	Other therapeutic areas	286	286	287	280	293	-7	-2%	13	5%
B01	Anticoagulants	164	180	189	173	202	-16	-9%	29	17%
B02	Coagulation factors	197	212	225	238	249	12	5%	12	5%
B	Other therapeutic areas	267	269	268	267	266	-1	0%	-1	0%
C09C&D	Angiotensin receptor blockers	185	199	204	157	138	-47	-23%	-19	-12%
C10	Lipid lowering agents	145	149	140	131	131	-9	-6%	0	0%
C	Other therapeutic areas	323	305	301	286	287	-14	-5%	1	0%
D	Dermatologicals	161	168	174	177	181	3	2%	4	2%
G	Genito Urinary system	374	382	380	388	401	8	2%	13	3%
H	Hormones	173	179	186	188	192	2	1%	4	2%
J01	Antibiotics	230	243	250	248	250	-2	-1%	2	1%
J05	Antiviral drugs	205	233	270	294	322	24	9%	28	10%
J	Other therapeutic areas	146	151	154	166	175	13	8%	9	5%
L01 & L02	Oncology	521	584	592	591	583	-1	0%	-8	-1%
L04AB	TNF - alpha inhibitors	304	359	420	473	529	53	13%	56	12%
L	Other therapeutic areas	274	328	366	386	415	20	5%	29	7%
M	Musculo-skeletal system	194	198	185	187	180	2	1%	-7	-4%
N02A&B	Analgesics	165	176	189	199	209	10	5%	11	5%
N03	Antiepileptics	122	142	149	157	165	8	5%	7	5%
N05A	Antipsychotics	166	177	175	171	167	-4	-2%	-4	-2%
N06A	Antidepressants	191	187	135	127	127	-8	-6%	0	0%
N	Other therapeutic areas	440	481	522	567	619	44	9%	52	9%
P	Antiparasitic products	17	16	15	15	15	0	-1%	0	-3%
R	Respiratory system	477	504	539	565	596	26	5%	30	5%
S	Sensory organs	123	138	148	154	160	6	4%	6	4%
V	Various	116	125	130	140	148	10	8%	8	6%
A-V	ALL DRUGS	6 304	6 702	6 921	7 056	7 336	135	2%	280	4%

Expenditures are presented in million Swedish Crowns (MSEK) (1 Euro = 10.5 SEK).

Reçetelenen İlaç Harcamaları: ABD

2015: Antimikrobiyel harcama, 48.4 milyar \$



Genel değerlendirme:

- Kanser, HCV: +100 000 \$/yıl yük
- HCV: Ledipasvir-sofosbuvir ilk sırada, 14.3 milyar \$

Table 3. Top 25 Drugs by Expenditures Overall in 2015

Drug ^a	2015 Expenditures (\$ Thousands)	Percent Change From 2014
Ledipasvir–sofosbuvir	14,256,452	... ^b
Adalimumab	10,555,712	37.1
Insulin glargine	9,199,002	16.3
Etanercept	6,558,015	13.3
Rosuvastatin	6,415,420	9.3
Aripiprazole	6,364,092	-20.6
Fluticasone salmeterol	5,348,330	1.9
Infliximab	4,983,314	10.7
Esomeprazole	4,581,231	-23.0
Insulin aspart	4,519,650	28.8
Glatiramer	4,493,395	12.1
Pegfilgrastim	4,111,876	7.3
Sitagliptin	4,107,780	18.5
Insulin lispro	3,829,984	23.2
Pregabalin	3,820,486	23.4
Interferon beta-1a	3,750,432	1.1
Rituximab	3,634,107	4.9
Tiotropium bromide	3,573,982	7.2
Insulin detemir	3,558,944	34.8
Dimethyl fumarate	3,469,448	20.0
Bevacizumab	3,137,829	8.8
Epoetin alfa	3,078,543	-9.1
Albuterol	3,051,641	10.2
Sofosbuvir	2,988,767	-61.9
Oxycodone	2,960,431	-3.4

^aFor each drug listed, the expenditures shown are the total for brand and generic products and for various dosage forms.

^bNot calculated because product was not available for entire year in 2014.

Table 4. Top 25 Drugs by Expenditures in Clinics in 2015

Drug ^a	2015 Expenditures (\$ Thousands)	Percent Change From 2014
Infliximab	3,280,663	11.2
Pegfilgrastim	2,976,527	9.7
Rituximab	2,462,831	3.6
Epoetin alfa	2,456,606	-9.7
Bevacizumab	2,382,695	7.0
Trastuzumab	1,923,290	12.8
Pneumococcal vaccine ^b	1,815,005	73.8
Ranibizumab	1,522,626	-13.4
Denosumab	1,345,258	20.5
Pemetrexed	949,987	-2.0
Ledipasvir–sofosbuvir	932,428	... ^c
Immune globulin	850,967	26.9
Sevelamer	815,945	41.9
Influenza virus vaccines	781,295	4.0
Natalizumab	652,902	13.6
Pertuzumab	646,794	47.8
Darbepoetin alfa	644,625	29.5
Varicella virus vaccine	637,381	0.4
Human papillomavirus vaccine	614,987	12.1
Paclitaxel	593,923	6.4
Nivolumab	577,649	...
Bendamustine	575,377	7.2
Octreotide	552,099	12.4
Abatacept	540,298	18.7
Bortezomib	496,842	9.1

^aFor each drug listed, the expenditures shown are the total for brand and generic products and for various dosage forms (unless otherwise indicated).

^bIncludes Prevnar (Wyeth) and Pneumovax (Merck Sharp & Dohme) products.

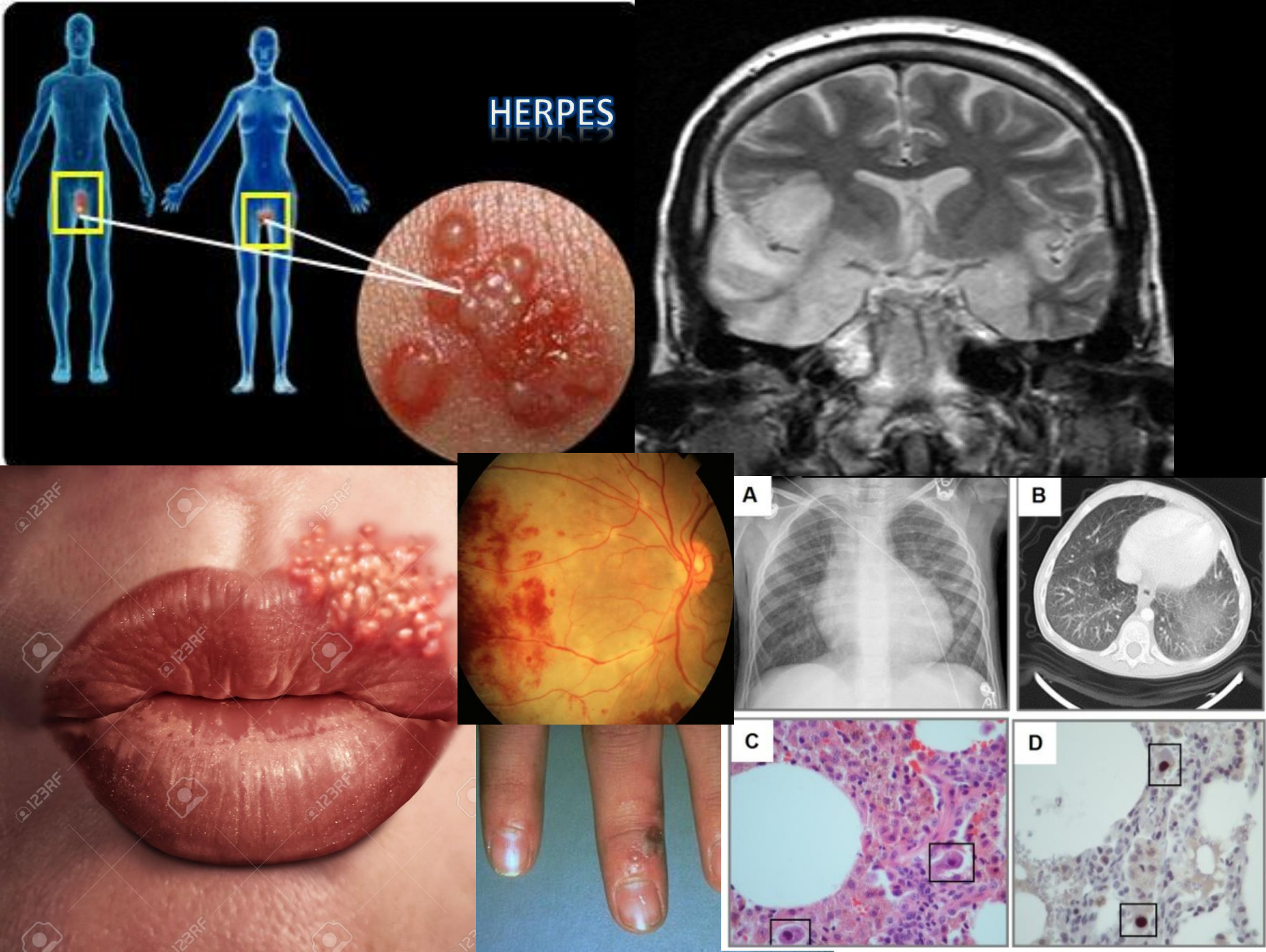
^cNot calculated because product was not available for entire year in 2014.

Antiviral ilaç kullanımı giderek artmakta ...

- 2009-2011; 32 hastane, Çin (Wuhan Bölgesi)
- İlk 5 sırada nükleozid antiviral ilaçlar (%90'ı)
- Valgansiklovir (5,475 yuan/gün)
- Amantadin (0.13 yuan/gün)
- Ribavirin (3 yuan/gün)

Antiviral İlaçlar (HIV, HBV ve HCV dışındakiler)

Virüs	Antiviral ilaç
Herpes HSV-1, HSV-2, VZV, CMV, HHV-6, HHV-7, EBV, HHV-8, Herpes-B virus	Asiklovir, famsiklovir, valasiklovir Gansiklovir, valgansiklovir, Foskarnet, sidofovir Maribavir, letermovir, CMX001
Parainfluenza	Araştırma aşamasında Aerosol ribavirin Sialidaz: DAS181 Akciğer ve KHN hastalarında kullanılmış.
RSV, Human metapneumovirus	Aerosol ribavirin
Marburg, Ebola	Deneysel ...
İnfluenza	Oseltamivir, zanamivir Amantadin, ramantadin
Hantavirus, Bunyavirus (KKKA)	Ribavirin
HEV	Ribavirin Kronik HEV / SOT hastaları



Herpes Virüsler: Antiviral İlaçlar

- İmmün yetmezlik yok: Morbidite ve mortalitede anlamlı ↓
- İlk atak
 - Orolabial: Oral antiviral tdv, 7 gün
 - Genital: Daha uzun süren, daha ciddi ülser, SSS tutulumu
7-10 gün antiviral tdv, iyileşme yavaş ise daha uzun süre

İlk 72 saat
içinde

- Tekrarlayan, semptomatik ataklar:
 - Kısa süreli tedavi: 1-3 gün/Orolabial: Topikal
 - Baskılama tedavisi: >6 atak/yıl, ağır atak, immünyetmezlik varsa, bulaşın önlenmesi isteniyorsa

Prodrom
Hasta kendisi başlar.
Lezyon süresini ↓

(Atakları ve asemptomatik virüs atılımını %70-80 azaltır)

Herpes Virüsler: Antiviral İlaçlar

- SSS tutulumu
 - Yüksek doz asiklovir. Menenjit: 7-10 gün. Ensefalit: 14-21 gün
- Yenidoğan:
 - Yüksek doz (60 mg/kg/gün) asiklovir → Rölaps için izlem
... 3-4 ay oral baskılama tedavisi
- Cerrahi profilaksi:
 - 48 saat önceden başlanmalı, 3-7 gün süreyle

Gebelik ve Herpes: Antiviral İlaçlar Maliyet Etkin mi?

- HSV öyküsü olan, gebelikte rekürrens olmayan gebelerde asiklovir profilaksisi maliyet etkin¹

- 22 286 gebe → 1 neonatal ölüm önlenir
- 8985 gebe → 1 bebeğin etkilenmesi önlenir
- 177 gebe → 1 sezaryen önlenir

Analitik modelleme
Asiklovir profilaksisi
vs Asiklovir yok

- Meta-analiz: 36. haftadan itibaren profilaktik asiklovir² 5 çalışma
799 hasta

- Doğum sırasındaki HSV rekürrens riski ↓
- Rekürren HSV nedeni ile sezaryen riskini ↓
- Doğum sırasında HSV viral atılım riskini ↓

YD'da infeksiyonunun azaldığına dair kanıt yok.
Primer infek: bebeğe geçiş riski daha yüksek.
Seronegatif gebe izlemi önemli!!
Genital lezyon: Sezaryen

Herpes Virüsler: Antiviral İlaçlar

- İmmün yetmezlik varsa:
 - Enfeksiyonun kontrol altına alınmasını,
 - Güçlü immünosüpresif ajanların kullanılabilmesini sağladı.
 - Transplant: Asemptomatik, latent herpes virüs reaktivasyonu
 - Asiklovir veya valgansiklovir ile profilaksi
 - AntiHSV+ : Ağır mukozit, akut lösemi tedavisi, alemtuzumab
 - Direnç

HSV ve Asiklovir direnci

Antiviral Research 111 (2014) 36–41

Contents lists available at ScienceDirect

Antiviral Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/antiviral

Resistance of herpes simplex viruses to acyclovir: An update from a ten-year survey in France

Emilie Frobert^{a,b,*}, Sonia Burrel^{c,d}, Sophie Ducastelle-Lepretre^e, Geneviève Billaud^a, Florence Ader^f, Jean-Sébastien Casalegno^{a,b}, Viviane Nave^a, David Boutolleau^{c,d}, Mauricette Michallet^e, Bruno Lina^{a,b}, Florence Morfin^{a,b}

^aLaboratoire de Virologie, Centre de Biologie et Pathologie Est, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
^bVirologie et Pathologie Humaine, Université Lyon 1, EA 4610, Faculté de Médecine RTH Laennec, Lyon, France
^cSorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, CR7, Centre d'Immunologie et des Maladies Infectieuses (CIMI-Paris), INSERM U1135, Paris, France
^dAP-HP, Hôpitaux Universitaires Pitié-Salpêtrière – Charles Foix, Service de Virologie, Paris, France
^eService d'Hématologie Clinique, Centre Hospitalier Lyon
^fService de Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital

ARTICLE INFO

Article history:
Received 1 July 2014
Revised 30 July 2014
Accepted 25 August 2014
Available online 8 September 2014

Keywords:
Herpes simplex virus
Survey
Antiviral drug resistance
Hematopoietic stem cell transplant patients
UL23 thymidine kinase
UL30 DNA polymerase

Sağlıklı: Yıllar içinde asiklovir direnci stabil; %0.5

	2002-2006	2007-2011
İmmün yetmezlik	3.8	15.7; p=.0001
HKHN	14.3	46.5; p=.005

Diğer immünyetmezliklerde direnç ↑ yok

HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli

HSV ve Asiklovir direnci

- Genital herpes: Asiklovir dirençli HSV-2:
 - HIV-negatif: %0.2 → HIV-pozitif: %5.3 →
 - AIDS, ≥ 2 hf asiklovir tedavisi alan allograft nakil alıcısı: %11-17
- Direnç, progresif hastalık ile ilişkili
- Risk faktörleri →
 - İmmün yetmezlik derecesi
 - Lezyonun boyutu
 - Tedavi için tekrarlayan /uzun süreli asiklovir kullanımı
 - Genital herpes için topikal kullanım

Herpes zoster

Antiviral tedavi endikasyonu:

- ≥ 50 yaş
- Orta derece/şiddetli ağrı
- Ağır döküntü
- Yüz veya göz tutulumu
- Herpes zoster diğer komplikasyonları
- İmmünyetmezlik



İmmün yetmezlik yok: - Asiklovir, famsiklovir, valasiklovir, brivudin

Yatış gerektiren, immün yetmezlikli hasta veya ciddi nörolojik komplikasyon: - Asiklovir, direnç varsa foskarnet

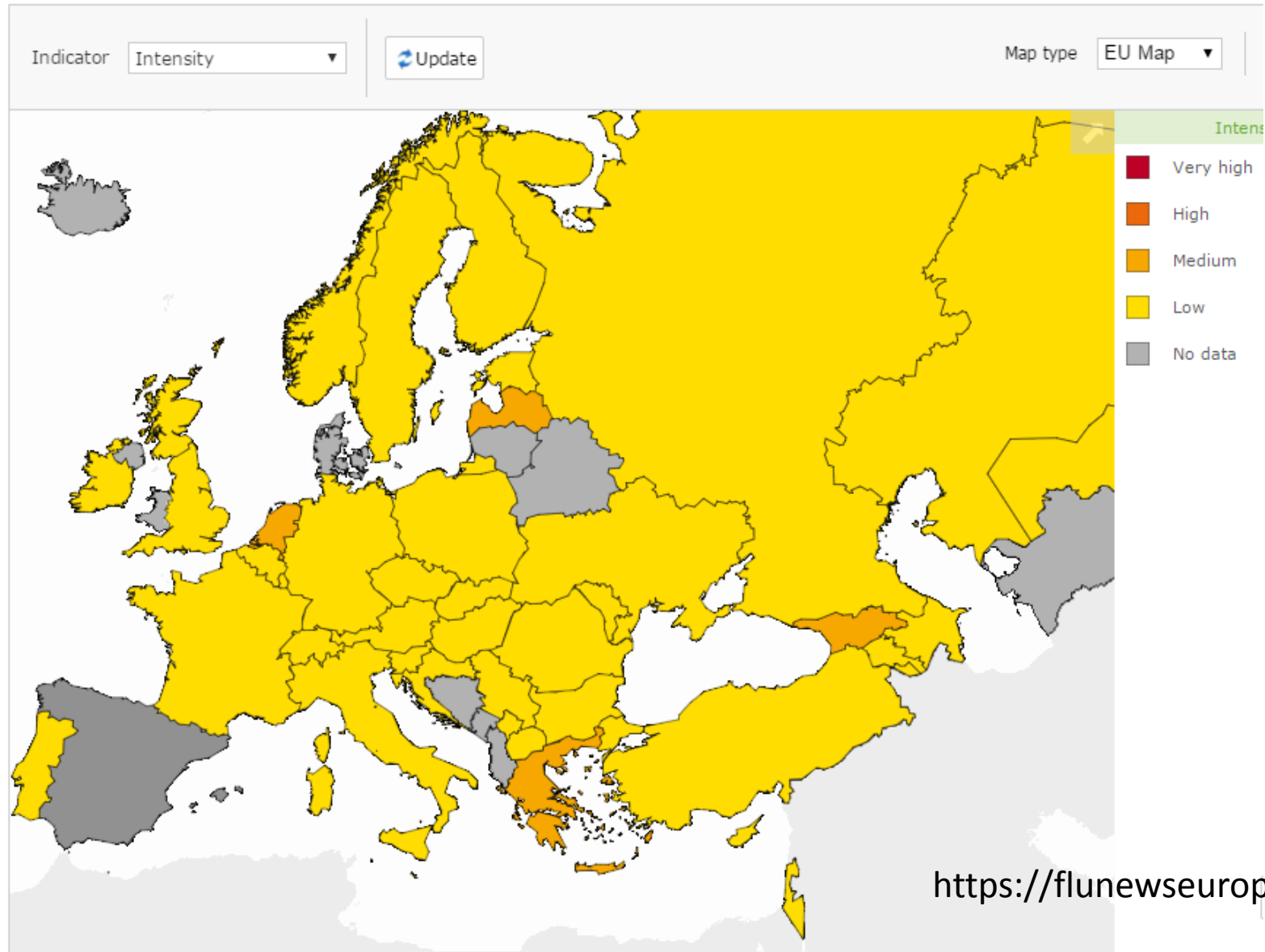
CMV

- Tedavi: Gansiklovir, valgansiklovir. Direnç varsa foskarnet; tedavi başarısızlığı varsa sifofovir
- Profilaksi: Gansiklovir, valgansiklovir
 - İmmün baskılanma $\uparrow \approx$ CMV enfeksiyonu ağırlığı $\uparrow$
 - Anti-CD52 antikoru (alemtuzumab), anti-timosit globulin riskli
 - HKHN riskli
 - Viral yük izlemi $\rightarrow$ Pre-emptif tedavi? Toksisite ve maliyet $\downarrow$
 - Her transplant programının protokolü olmalı

INFLUENZA

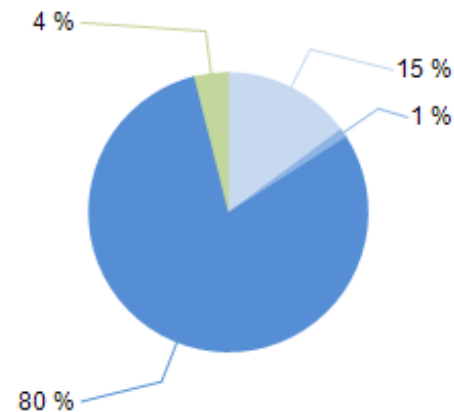
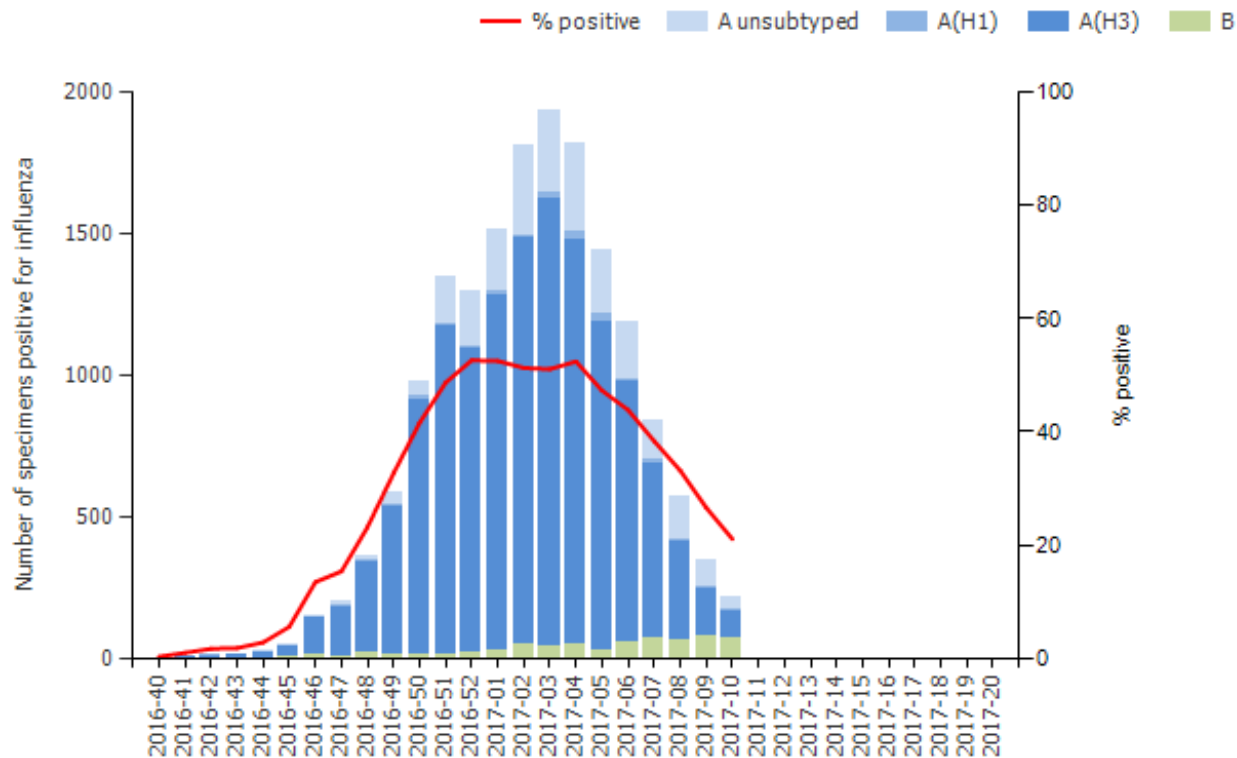


Influenza intensity, spread and dominant virus type/subtype



Flu News Europe

Joint ECDC–WHO/Europe weekly influenza update



- 40/2016'dan itibaren influenza A baskın (%94)
- Sentinel örnek: %99'u influenza A(H3N2)
- Hastaneden bildirilenlerin çoğu >65 yaş
- Tüm nedenlere bağlı mortalite ≥ 65 yaş ise belirgin olarak artmakta
- A(H3N2): 2/3'ü genetik subclade (3C.2a1)

Aşı virüsü (clade 3C2a) ile antijenik olarak benzer

- Aşı etkinliği/tüm yaş grupları/ A(H3N2) için: %28-%43
- Komplikasyon gelişme riski olan, aşıli/aşısız hastalarda hızlı bir şekilde NAI'leri kullanılmalı
- Test edilen virüslerde oseltamivir veya zanamivir duyarlılığında ↓ yok

Influenza

Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2017-2018 northern hemisphere influenza season

2 March 2017

It is recommended that trivalent vaccines for use in the 2017-2018 northern hemisphere influenza season contain the following:

- an A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-like virus;
- an A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-like virus; and
- a B/Brisbane/60/2008-like virus.

It is recommended that quadrivalent vaccines containing two influenza B viruses contain the above three viruses and a B/Phuket/3073/2013-like virus.

Haftalık İnfluenza(Grip) Sürveyans Raporu

9. Hafta (27 Şubat – 5 Mart 2017)

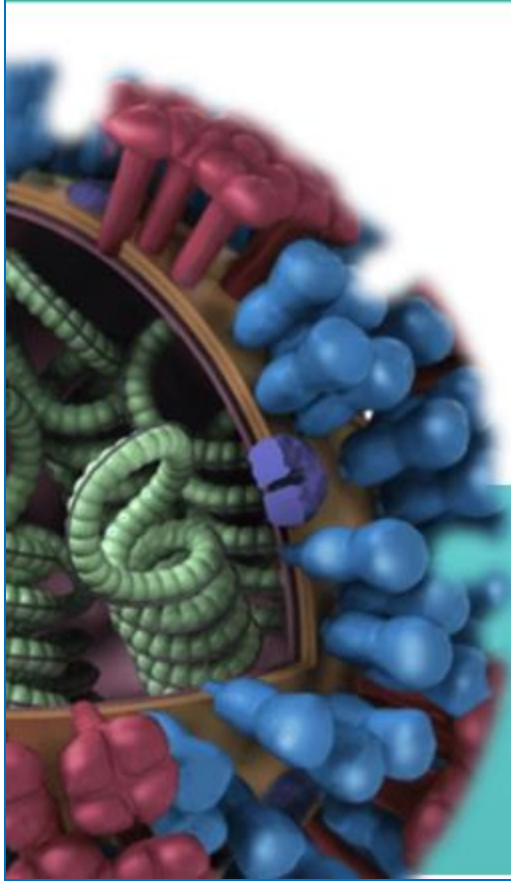


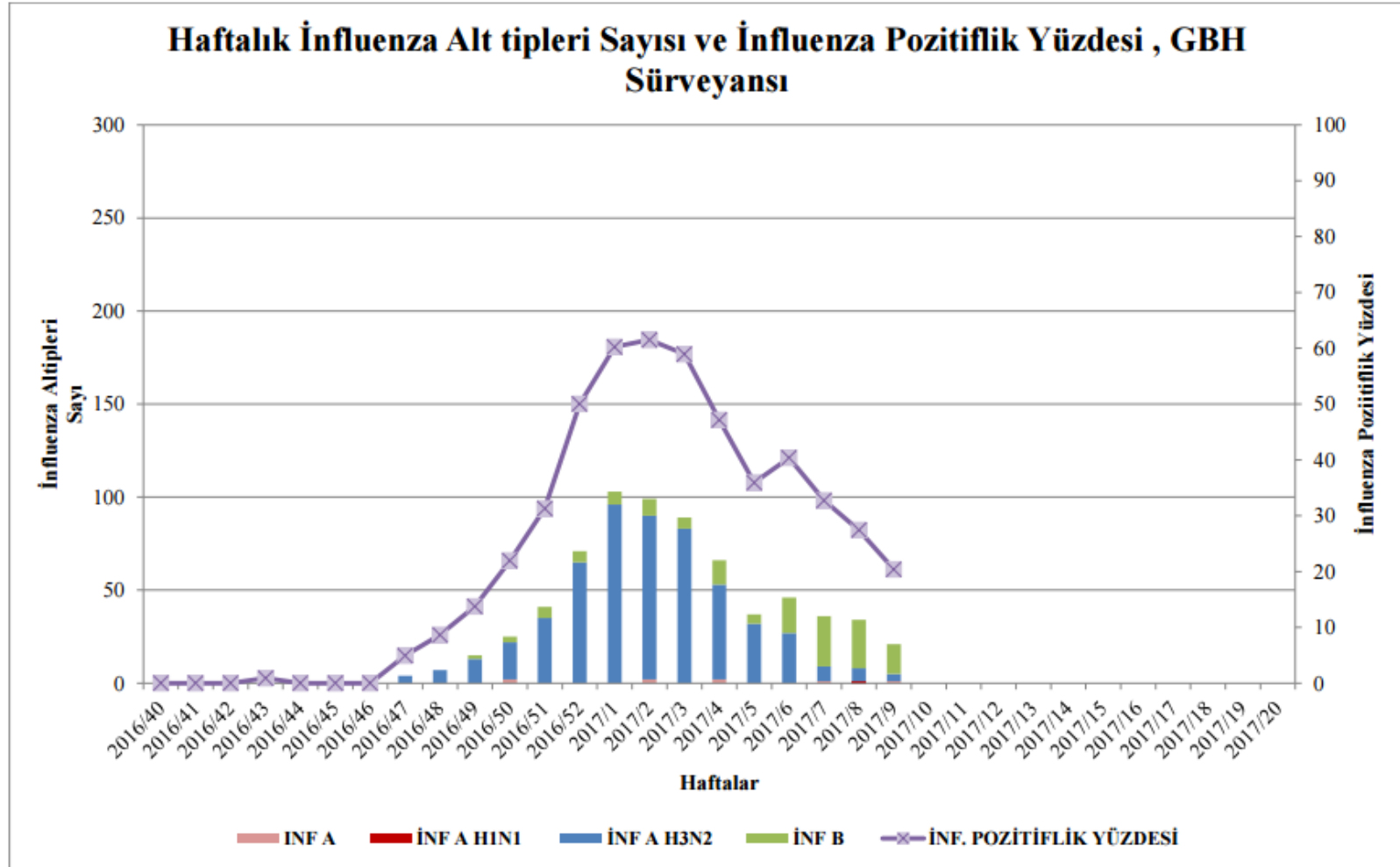
T.C. Sağlık Bakanlığı
Türkiye Halk Sağlığı
Kurumu

Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı

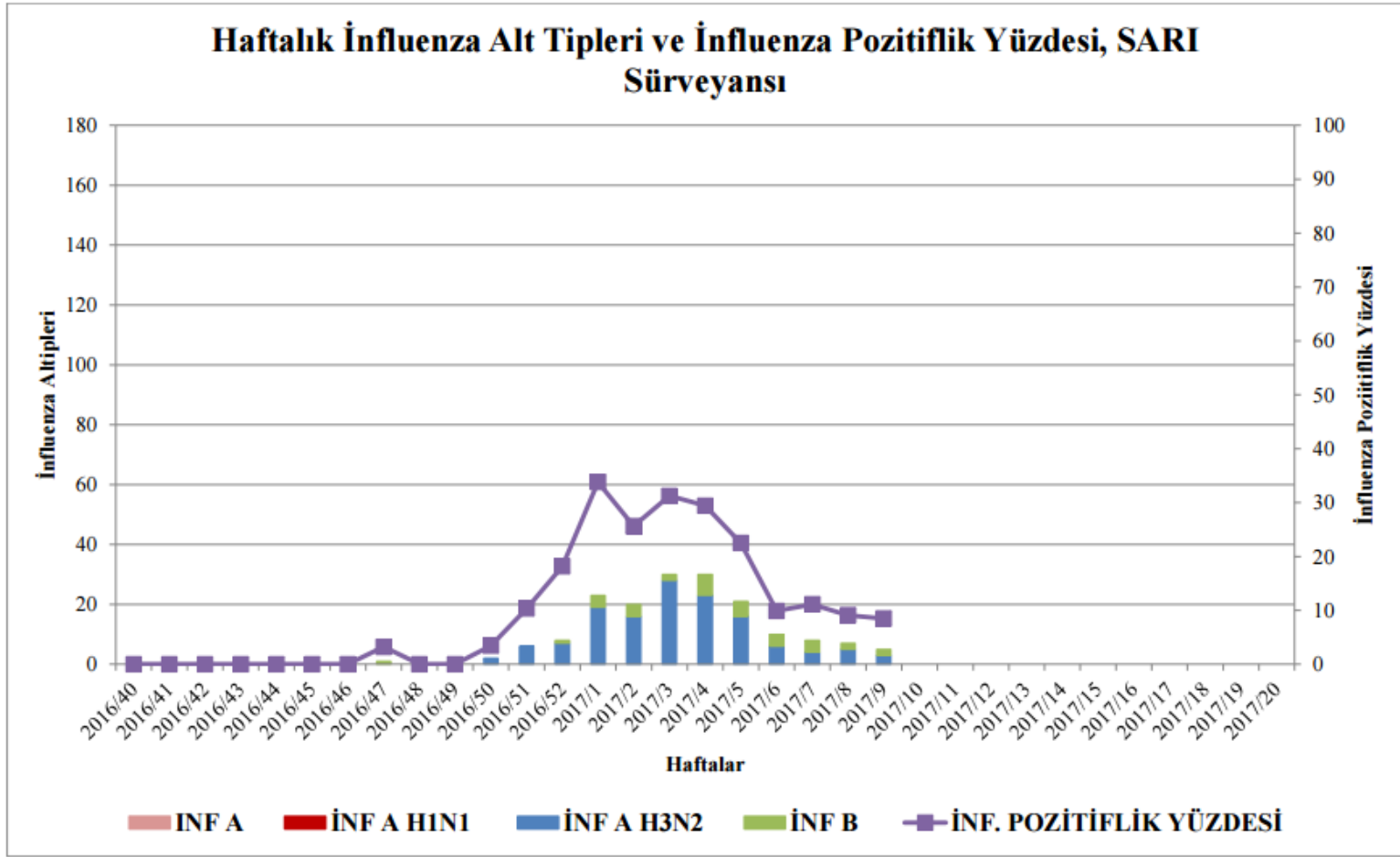
Haftalık İnfluenza (Grip) Sürveyans Raporu

Şubat - Mart 2017

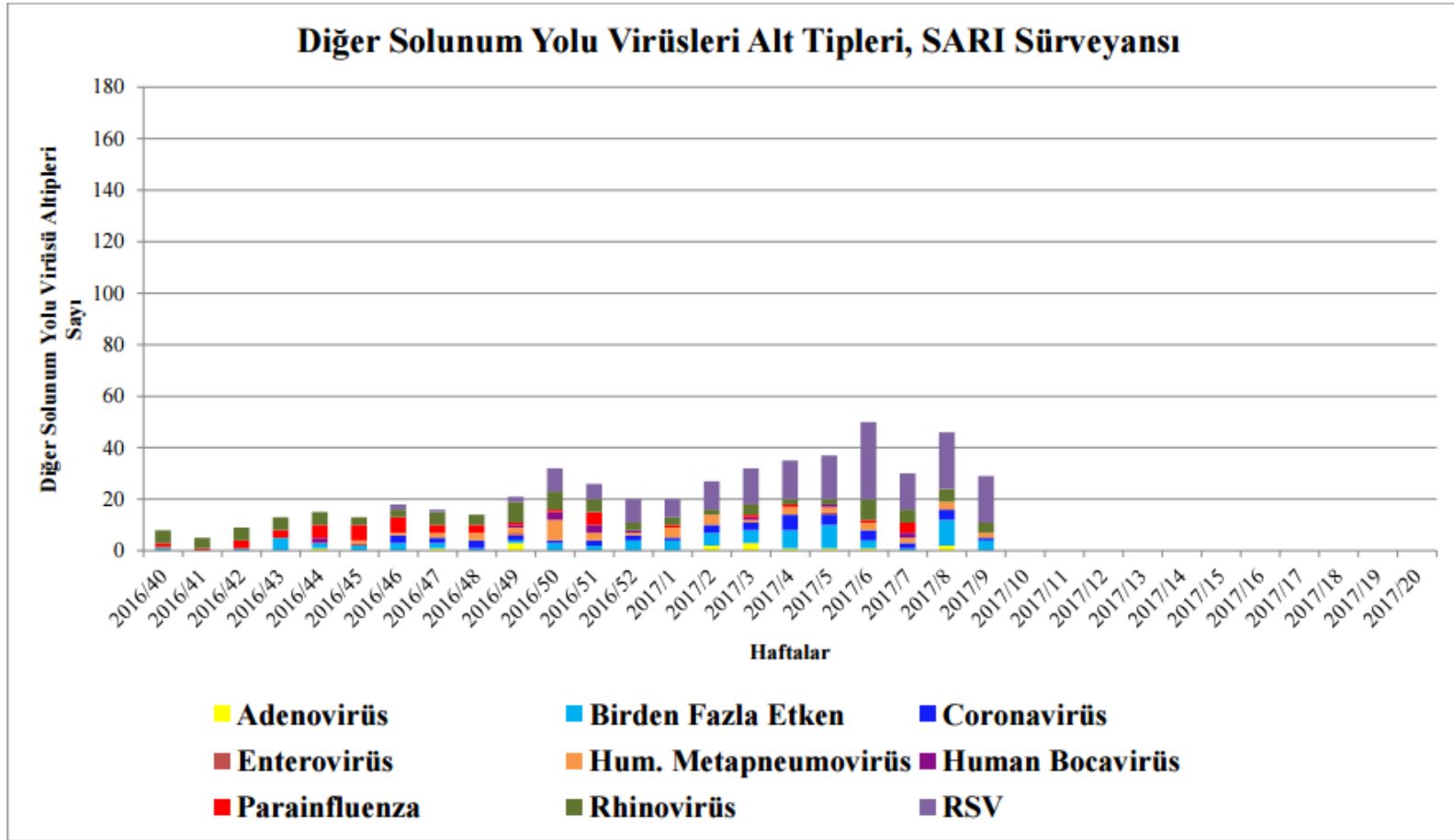




Grafik-2: Ülkemizde Sentinel Grip Benzeri Hastalık Sürveyansı kapsamında haftalık tespit edilen İnfluenza alt tipleri sayısı ve İnfluenza pozitiflik yüzdesi.



Grafik – 4: Ülkemizde Sentinel Ağır Akut Solunum Yolu Enfeksiyonları (SARI) Sürveyansı kapsamında haftalık tespit edilen İnfluenza alt tipleri sayısı ve İnfluenza pozitiflik yüzdesi.



Grafik – 5: Ülkemizde Sentinel Ağır Akut Solunum Yolu Enfeksiyonları (SARI) Sürveyansı kapsamında haftalık tespit edilen diğer solunum yolu virüsleri alt tipleri sayısı ve dağılımı

İNFLUENZA VAKA YÖNETİM ALGORİTMASI

KLİNİK TANIMLAMA

Başka bir nedenle açıklanamayan 38°C dereceyi (koltuk altı) geçen ateş (2 yaş altı çocuklar, 65 yaş üstü ve immunsupresyonu olanlarda aranmaz) veya ateş hikayesi ile birlikte aşağıdaki şikayetlerden en az biri var mı?

- Yaygın vücut ağrısı
- Boğaz ağrısı
- Baş ağrısı
- Burun akıntısı
- Öksürük
- Solunum güçlüğü

EVET

OLASI VAKA (Klinik tanımlamaya uyan)

- Klinik durumu hastanede izlemeyi gerektirecek olası vakalar hastaneye yatırılır, antiviral tedavilerine başlanır. Olası vaka tanısıyla hastaneye yatırılan vakalardan numune alınır.
- Hastaneye yatış endikasyonu olmayan diğer olası vakalarda, hasta **risk grubundaysa***, antiviral tedavi başlanır.
- Belirtiler azalincaya kadar kişilerin toplumla temastan kaçınması önerilir.

VAKA DEĞİL

Başka nedenler araştır

Negatif

KLİNİK DURUMUNA UYGUN NUMUNE AL

- Boğaz sürüntüsü
- Nazal sürüntü
- Nazofarengeal sürüntü
- Nazofarengeal aspirat
- Trakeo-alveolar lavaj

Pozitif

<http://grip.gov.tr/saglik-personeli-icin-bilgiler/282-influenza-vaka-yonetim-algoritmasi.html>

Pozitif

KESİN VAKA

- Tedaviye devam edilir.

YOĞUN BAKIM ENDİKASYONLARI

- İnatçı hipoksemi, ilerleyici hiperkapni
- Hemodinamik bozukluk
- Sepsis bulguları ve şok

HASTANEYE YATIŞ ENDİKASYONU

- Nefes darlığı veya solunum güçlüğü
- Vital bulgulara değişiklik: Erişkinlerde arteriyel hipotansiyon (sistolik kan basıncı <90mmHg ve diastolik kan basıncı <60mmHg), önceki kan basıncından >40mmHg düşüş, çocuklarda kapiller yeniden doluş >2 sn. Solunum sayısında artış (Erişkinlerde dakikada 30'un üstünde, çocuklarda yaşa göre belirlenen sınırların üzerinde olması); kalp atım hızında artış (kalp atım hızı >120 dakika), çocuklarda yaşa göre belirlene sınırların üzerinde olması.
- Hipoksi, mümkünse puls oksimetri ile gösterilen oksijen saturasyonunun $\leq$ %92.
- Bilinç düzeyinde değişiklik: yeni ortaya çıkan konfüzyon, ajitasyon veya nöbet.
- Ağır dehidratasyon, (periferik nabız kaybı veya zayıflaması, deri turgorunda azalma, kan basıncının alınamaması ve gözlerde çökme ile karakterize vücut ağırlığının %10'dan fazlasının kaybı, çocuklarda ek olarak yeterince sıvı alamama, şiddetli veya persistan kusma, idrar yapamama veya ağlarken göz yaşında azalma)

*RİSK GRUPLARI

- 65 yaş ve üzeri kişiler,
- 2 yaşın altında bulunanlar,
- Hamileler,
- Bakımevi ve huzurevinde kalanlar,
- Kronik böbrek yetmezliği olanlar,
- Astım, kronik akciğer hastalığı olanlar,
- Kalp-damar sistemi hastalığı olanlar,
- Bağışıklık sistemi baskılanmış olanlar,
- Kan hastalığı olanlar,
- Şeker hastalığı olanlar,
- Nörolojik hastalığı olanlar,
- Metabolik hastalığı olanlar,
- Kronik karaciğer hastalığı olanlar,
- Aşırı kilolu olanlar,
- Sağlık çalışanları,
- 6 ay-18 yaş arasında olup uzun süre aspirin kullanması gerekenler

HASTANEYE YATTIKTAN SONRA YAPILACAKLAR

- Standart enfeksiyon kontrol önlemlerine ek olarak damlacık izolasyon önlemleri alınır.
- Uygun numuneler alınır.
- Aynı odada birden fazla hasta yatırmak gerekirse hastalar arası en az bir metre mesafe olacak şekilde yatırılır.

İnfluenza: Antiviral İlaç

- Randomize klinik çalışmalar, gözlemsel çalışmalar
- Hastalık şiddetini, süresini, ciddi grip-ilişkili komplikasyonları azaltır
- Nöraminidaz inhibitörleri: İnfluenza A ve B'ye etkili
- Jenerik oseltamivir mevcut
- Antiviral direnç düşük, sporadik
- M2 iyon kanal inhibitörleri:
 - İnfluenza B: Etkisi yok.
 - İnfluenza A: Direnç yaygın.

Influenza Antiviral Expenditures and Outpatient Prescriptions in the United States, 2003-2012.

Suda KJ¹, Hunkler RJ², Matusiak LM³, Schumock GT⁴.

⊕ Author information

Abstract

STUDY OBJECTIVES: The clinical efficacy and cost-effectiveness of influenza antiviral use are controversial, with recent analyses suggesting potentially limited value. Thus, the objectives of this study were to describe influenza antiviral expenditures overall and by health care setting over a 10-year period (2003-2012) and to assess the correlation between outpatient influenza antiviral prescription use and influenza-like illness (ILI) outpatient visits.

ABD, 2003-2012: İnfluenza benzeri hastalık

- Antiviral kullanımı değerlendirilmiş:
- 32.8 milyon reçete
- 3.74 milyar \$ harcama

"Tüm tıbbi harcamalar içinde payı küçük "

for expenditures. A total of 32.8 million influenza antiviral prescriptions were dispensed from community pharmacies during the study period, and these prescriptions experienced 133.2% growth from 2003 to 2012. These prescriptions were in 2009. Influenza seasons were correlated with ILI and a statistically significant association was found between influenza antiviral prescriptions dispensed over the study period and ILI outpatient visits.

CONCLUSION: Influenza antivirals totaled \$3.74 billion in the United States in 2012. Influenza antivirals constituted a small proportion of total drug expenditures, but they represented an unusually high use and expenditures. Influenza antiviral prescriptions were associated with influenza-like illness (ILI) outpatient visits.

© 2015 Pharmacotherapy Publications, Inc.

KEYWORDS: adamantanes; influenza; neuraminidase inhibitors; prescriptions; United States

Centers for Disease Control and Prevention ILINet

pharmacies, mail order pharmacies, clinics, nonfederal government pharmacies, universities, staff-model health maintenance organizations, and Veterans Affairs medical centers. Data were collected from January 1, 2003, and December 31, 2012.

per 1000 persons) for each year from 2003 to 2012 by calendar year. Linear regression assessed the correlation between influenza antiviral drug use and ILI outpatient visits. From 2003 to 2012, influenza antiviral drug use increased 133.2%. After adjusting for inflation, no growth was observed in the real cost of influenza antiviral drugs.

Ancak,

- ✓ Harcamaların 1/3'ü
- ✓ Reçetelerin ¼'ü → 2009 yılında

Beklenmeyen bir pandemi olduğunda, reçeteleme ve harcama artabilir....

Estimating the United States Demand for Influenza Antivirals and the Effect on Severe Influenza Disease During a Potential Pandemic

Justin J. O'Hagan,^{1,2} Karen K. Wong,³ Angela P. Campbell,⁴ Anita Patel,⁵ David L. Swerdlow,^{1,6} Alicia M. Fry,⁴ Lisa M. Koonin,⁷ and Martin I. Meltzer⁸

¹National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Centers for Disease Control and Prevention (CDC), ²IHRC Inc., ³Epidemic Intelligence Service assigned to Influenza Division, ⁴Epidemiology and Prevention Branch, Influenza Division, NCIRD, ⁵Division of Strategic National Stockpile, ⁶Modeling Unit and Office of the Director, NCIRD, ⁷Influenza Coordination Unit, Office of Infectious Diseases, and ⁸Division of Preparedness and Emerging Infections, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, CDC

Following the
United States
total demand
averted. The
disease severe
inputs, the
cient to me
and should
deaths; 480
3 700 000 h

Keyword

Yeni influenza A(H7N9), suşu saptandıktan sonra modelleme çalışması

- Pandemi senaryoları
- Antiviral (NAİ) kullanımı, önlenen yatış ve ölüm sayısı
- Atak oranı, sağlık kurumuna başvuru, reçeteleme oranı, uyum, hastalık şiddeti, ilaçların yan etkileri göz önüne alınmış

- Nisan 2013 itibarı ile ABD'deki mevcut olan ilaç miktarı yeterli
- Tedavi ile 5200–248 000 ölüm; 4800–504 000 yatış önlenecek
- Ancak, 25 000–425 000 ölüm; 580 000– 3 700 000 yatış açığı olacak

Başka önlemler de gerekli... ..

ORIGINAL ARTICLE

Antiviral susceptibility profile of influenza A viruses; keep an eye on immunocompromised patients under prolonged treatment

A. Kossyvakis¹ · A.-F. A. Mentis^{1,2} · K. Tryfinopoulou^{3,4,5} · V. Pogka¹ ·
A. Kalliaropoulos¹ · E. Antalis⁶ · T. Lytras^{7,8,9} · A. Meijer¹⁰ · S. Tsiodras⁶ ·
P. Karakitsos¹¹ · A. F. Mentis¹

Received: 2 August 2016 / Accepted: 3 October 2017
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2017

Abstract There was an increase in severe cases in Greece during the 2011–2015 post-pandemic periods in Greece. To investigate causality, we determined neuraminidase inhibitor susceptibility and resistance-correlating hemagglutinin (HA) mutations in circulating influenza A viruses during the pandemic (2009–2010) and post-pandemic periods in Greece. One hundred thirty-four influenza A(H1N1)pdm09 and 95 influenza A(H3N2) viruses submitted to the National Influenza Reference Laboratory in Southern Greece were tested for susceptibility to oseltamivir and zanamivir. Antiviral resistance was assessed by neuraminidase sequence analysis, as well as the fluorescence-based 50 % inhibitory concentration (IC₅₀) method. Five influenza A(H1N1)pdm09 viruses (2.2 %) showed significantly reduced inhibition by oseltamivir (average IC₅₀ 300.60nM vs. 1.19nM) by Gaussian kernel density plot analysis. These

Yunanistan

134 influenza A(H1N1) →

n=5 (%2.2) oseltamivire ↓ duyarlılık (anlamalı)
İmmün yetmezlikli hastalardan izole edilmiş
Zanamivire hepsi duyarlı

95 influenza A(H3N2)

- ✓ NAI'lerine direnç düşük
- ✓ İmmün yetmezliği olan, uzun süre tedavi alanlarda
- ✓ Bu gruba ardışık test önerilir

resistance to NAIs among tested influenza viruses. Antiviral resistance emerged only in immunocompromised patients under long-term oseltamivir treatment. Sequential sample testing in this vulnerable group of patients is recommended to characterise resistance or reinfection and viral evolution.

Ribavirin in Treatment of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (CCHF): An International Multicenter Retrospective Analysis

Gürdal Yılmaz, Associated Professor; Mustafa Sunbul, Professor;

Derya Yaşar,

Rahmetullah

Emin Erdoğan,

Firdevs

Open Forum

DOI: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofw172.531>

Published

Methods. In a multi-center, non-interventional, retrospective observational study, **543 Turkish and Iranian hospitalized CCHF** patients were evaluated (2011–2015). Patients' demographic, epidemiological, clinical characteristics, laboratory data, treatment and outcome variables were compared between patients who received ribavirin and supportive therapy and those who only received supportive therapy. Data analysis was performed by SPSS 16.0.

Results. Data for 543 patients from 7 centers were reviewed (Table 1). Ribavirin was administered to 198 patients (36.5%) who were mainly younger than 65 years old (85%) and male (%65.2). Leukocyte count on admission was significantly higher in ribavirin group ($p = 0.023$). PT and aPTT on admission were significantly higher in the ribavirin group ($p = 0.047$ and 0.006 , respectively), while bleeding was not significantly different (0.246). Platelets, Hemoglobin, liver enzymes, INR, CPK, LDH and DDimer levels on admission were not significantly different between groups. Ribavirin group had a significantly longer duration of hospitalization (7.4 ± 3.3 versus 7.3 ± 5.6 , $p = 0.042$). Overall, 44 patients died of CCHF (8%). Mortality was observed in 15 patients who received ribavirin (7.6%) and in 29 (8.4%) patients in the non-ribavirin group. ($p = 0.733$). Nine patients died within the first 3 days (3 received ribavirin). Time from hospitalization to death was 6.4 ± 5.9 days in the ribavirin versus 5.3 ± 2.7 days in non-ribavirin group ($p = 0.867$). During hospitalization, platelet counts were significantly lower in the ribavirin group ($p < 0.05$), while leukocyte and hemoglobin counts were not significantly different (Table 2). Ribavirin group significantly needed more plasma transfusions (43.4% versus 29.3%) ($p = 0.001$). Need for platelet and erythrocyte transfusions were similar among two groups while in thrombocytopenic patients, ribavirin patients needed more frequent platelet transfusions ($p = 0.013$).

Conclusion. Our findings suggest that **ribavirin use did not significantly improve outcome in CCHF patient.**

Emergency Preparedness and Response

Specific Hazards	Specific Hazards > Bioterrorism > A-Z
Bioterrorism	Bioterrorism Agents/Diseases



- Viral kanamalı ateş
 - Filovirüsler: Ebola, Marburg
 - Arenavirüsler: Lassa, Machupol
- Viral ensefalitler:
 - Venezuela ensefaliti, Doğu at ensefaliti, Batı at ensefaliti
- Smallpox (variola major)

Klinik Farmakolog: Doğru antiviral ilaç kullanımını olumlu etkiler

- Pediatrik hospitalize hasta
- Tarihi kontrol grubu
- **Pre:** (n=135) vs **Post** (n=148)
- Klinik farmakolog:
 - Uygun olmayan antiviral kullanımlarını saptamış
 - Klinik vizitlere katılmış
 - Doktor eğitimi
 - Klinik öneri
- Uygun olmayan endikasyon ↓ (**%22.5** vs **%4.49**; $p<.001$)
- Ort. antiviral maliyet ↓ (**22.5 \$** vs **15.9 \$**; $p<.001$)
- Ort. yatış süresi ↓ (**11.83 gün** vs **8.53 gün**; $p<.05$)



Sonuç

- Yıllar içinde antiviral ilaç kullanımı artmaktadır.
- Yeni ilaçların kullanıma girmesi nedeniyle antiviral ilaç harcamaları artacaktır.
- Birçok viral enfeksiyon için antiviral ilaç ihtiyacı vardır.