

XIII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonu Sürecinde Özel Hasta Grupları

29 EYLÜL - 1 EKİM 2023
Kayseri Şehir Hastanesi

 **VHÇG** KLİNİK DERNEĞİ VİRAL
HEPATİT ÇALIŞMA GRUBU



AKILCI İLAÇ KULLANIMI

Dr. Zeynep TÜRE YÜCE

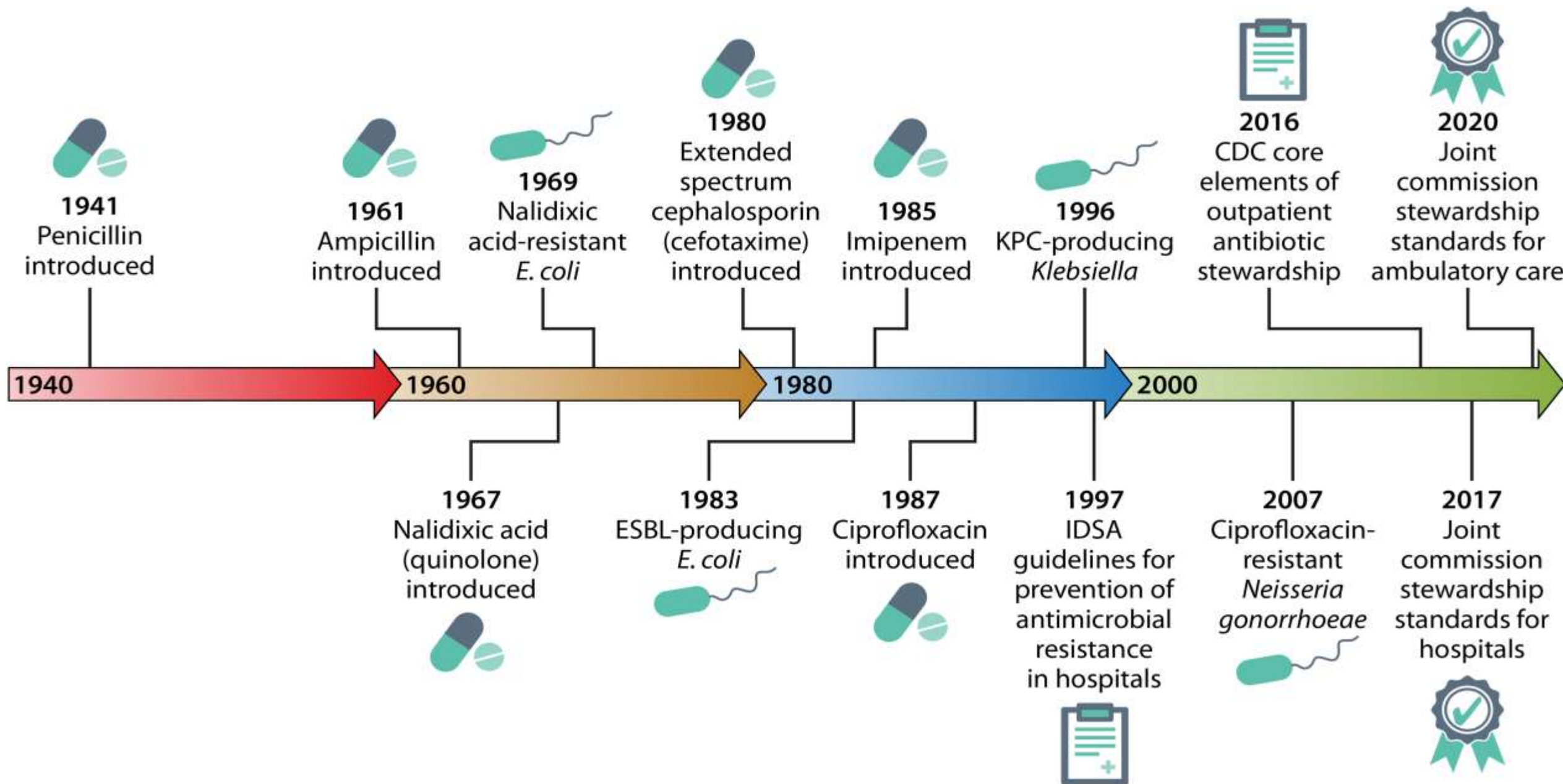
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji ABD

1.10.2023

Antimikrobiyalleri doğru kullanmak

- **Antimikrobiyal yönetim 'Antibiotic stewardship'**
 - Hasta sonuçlarını iyileştirmek
 - Antimikrobiyal direncini azaltmak
 - Gereksiz harcamaları azaltmak

Antimikrobiyaller hem tedavi edilen birey hem de toplum üzerinde potansiyel klinik etkiye sahip tek ilaç sınıfı



2021 ANTIBACTERIAL AGENTS IN CLINICAL AND PRECLINICAL DEVELOPMENT:

an overview and analysis

Table 10. Distribution of declared microbiological activity of species-specific programmes by WHO priority pathogen

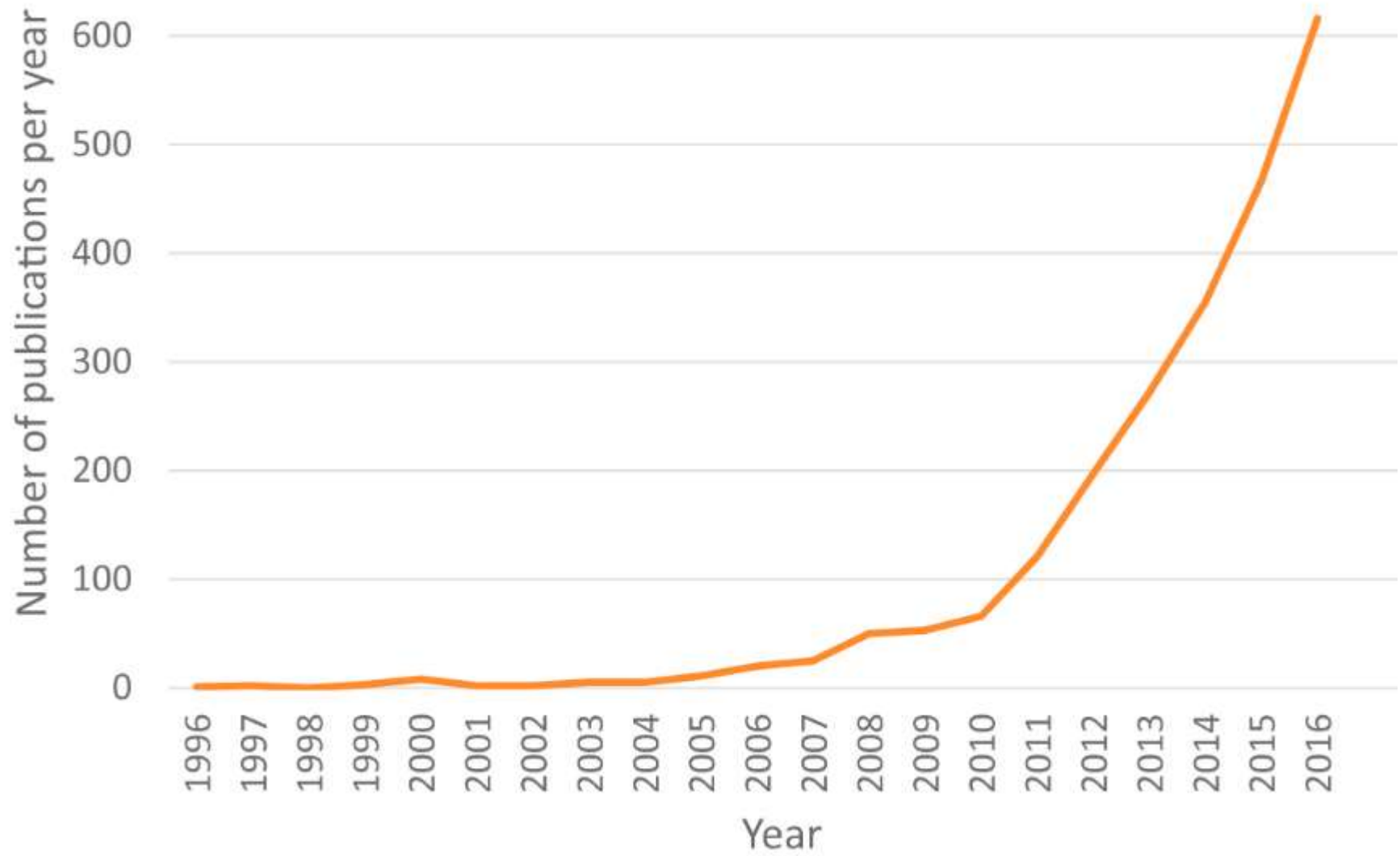
Organism	Total products*	Species-specific products	WHO PPL
<i>P. aeruginosa</i>	69	21	Critical
<i>A. baumannii</i>	50	8	
<i>E. coli</i>	62	10	
<i>K. pneumoniae</i>	58	4	
<i>Enterobacter</i> spp.	51	1	
<i>Enterobacterales</i> spp.	22	0	
<i>Salmonella</i> spp.	20	0	High
<i>N. gonorrhoeae</i>	22	4	
<i>H. pylori</i>	6	1	
<i>Campylobacter</i> spp.	6	0	
<i>S. aureus</i>	74	19	Medium
<i>E. faecium</i>	38	1	
<i>Shigella</i> spp.	18	0	
<i>H. influenzae</i>	14	0	
<i>S. pneumoniae</i>	37	1	
<i>M. tuberculosis</i>	28	20	
<i>C. difficile</i>	20	5	
Not disclosed	9		
Broad G+/G-**	13		
Gram-negative**	3		

2021 ANTIBACTERIAL AGENTS IN CLINICAL AND PRECLINICAL DEVELOPMENT:

an overview and analysis

Table 3. Expected activity of β -lactams and β -lactam/BLI combinations against common β -lactamases

	CRE				CRAB	CRPA
	A	A	D	B		
	ESBL (CTX-M)	KPC (KPC-2,-3)	OXA (OXA-48)	MBL (NDM)		
Vaborbactam + meropenem	●	●	●	○	○	○
Relebactam + imipenem + cilastatin	●	●	●	○	○	?
Cefiderocol	●	●	●	●	●	●
Durlobactam (ETX-2514) + sulbactam	○	○	○	○	●	○
Enmetazobactam (AAI-101) + cefepime	●	?	○	○	○	○
Sulopenem	●	○	○	○	○	○
Taniborbactam (VNRX-5133) + cefepime	●	●	●	●	-	●
Benapenem	○	○	○	○	○	○
Zidebactam + cefepime	●	●	●	?	○	?
ARX-1796 (oral avibactam prodrug)	●	●	●	○	○	○
ETX-0282 + cefpodoxime proxetil	●	●	●	○	○	○
OP0595 (nacubactam) + meropenem	●	●	●	?	○	○
QPX7728 + QPX2014	●	●	●	●	●	●
QPX7728 + QPX2015	●	●	●	●	○	○
XNW4107 + imipenem + cilastatin	?	?	?	?	?	?
VNRX-7145 + ceftibuten	●	●	●	○	○	○



Pubmed citations on antimicrobial or antibiotic stewardship over the past 20 years.

'Antibiotic stewardship' nedir?

Sözlük anlamı

- Yönetim, idare
- Liderlik
- Kahyalık



Review

What is antimicrobial stewardship?

O.J. Dyar^{1,*}, B. Huttner², J. Schouten³, C. Pulcini⁴, on behalf of ESGAP (ESCMID Study Group for Antimicrobial stewardship)






¹ Global Health—Health Systems and Policy, Department of Public Health Sciences, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

² Division of Infectious Diseases and Infection Control Programme, Geneva University Hospitals and Faculty of Medicine, University of Geneva, Geneva, Switzerland

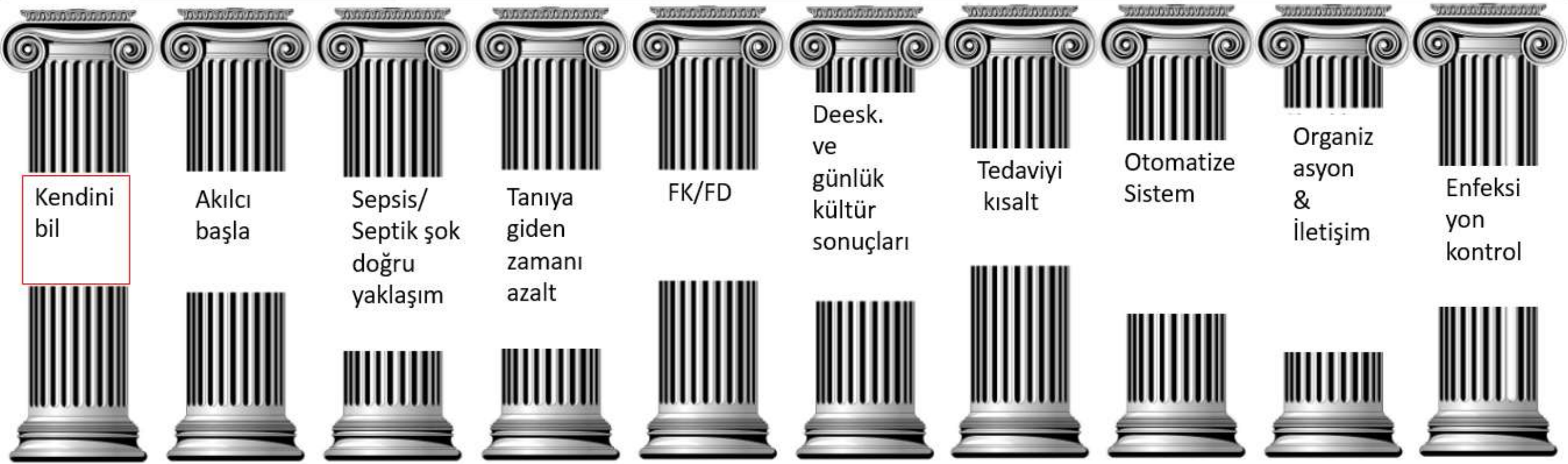
³ IQ Healthcare, Radboud University Medical Center, Geert Grote Plein 2, Nijmegen, The Netherlands

⁴ Service des maladies infectieuses et tropicales, Centre hospitalier régional universitaire (CHRU) de Nancy, and EA 4360 APÉMAC, Université de Lorraine, Nancy, France

The 5 Ds of Stewardship for UTI

	Description	Main Challenge	Successful Intervention Strategies
 Diagnosis	Make and document the right diagnosis	Determining which patients have UTI	Clinical decision aids Appropriate collection of cultures Urine procurement by catheterization Reflex urine cultures Computerized decision support systems Selective reporting of urine culture results Text accompanying results to provide interpretation
 Drug	Use the right empiric antibiotic	Rising resistance makes empiric treatment challenging	Local susceptibility reports and stratified antibiograms Selective and cascade reporting of antibiotic susceptibility Provider education Computerized decision support systems Post-prescription review by pharmacists Audit and feedback
 Dose	Use the right dose of antibiotic based on site of infection and renal or hepatic dysfunction	Dosage errors are common	Computerized decision support systems Electronic order sets Audit and feedback
 Duration	Use antibiotics for the recommended duration	Many studies show a "longer is better" mentality	Computerized decision support systems Electronic order sets Audit and feedback
 De-escalation	De-escalate therapy based on susceptibilities and when urine cultures are negative	Labor intensive and occurs too late with UTI to make much impact	Post-prescription review by pharmacists

Antimikrobiyal yönetim



1

Kendini bil!

- Ulusal ve uluslararası direnç paterninin bilinmesi
- Antimikrobiyal kullanım oranları
 - Düzenli geribildirim

Fig. 2 *Escherichia coli*. Percentage of Invasive Isolates resistant to third-generation cephalosporins (cefotaxime/ceftriaxone/ceftazidime), by country, WHO European Region, 2021

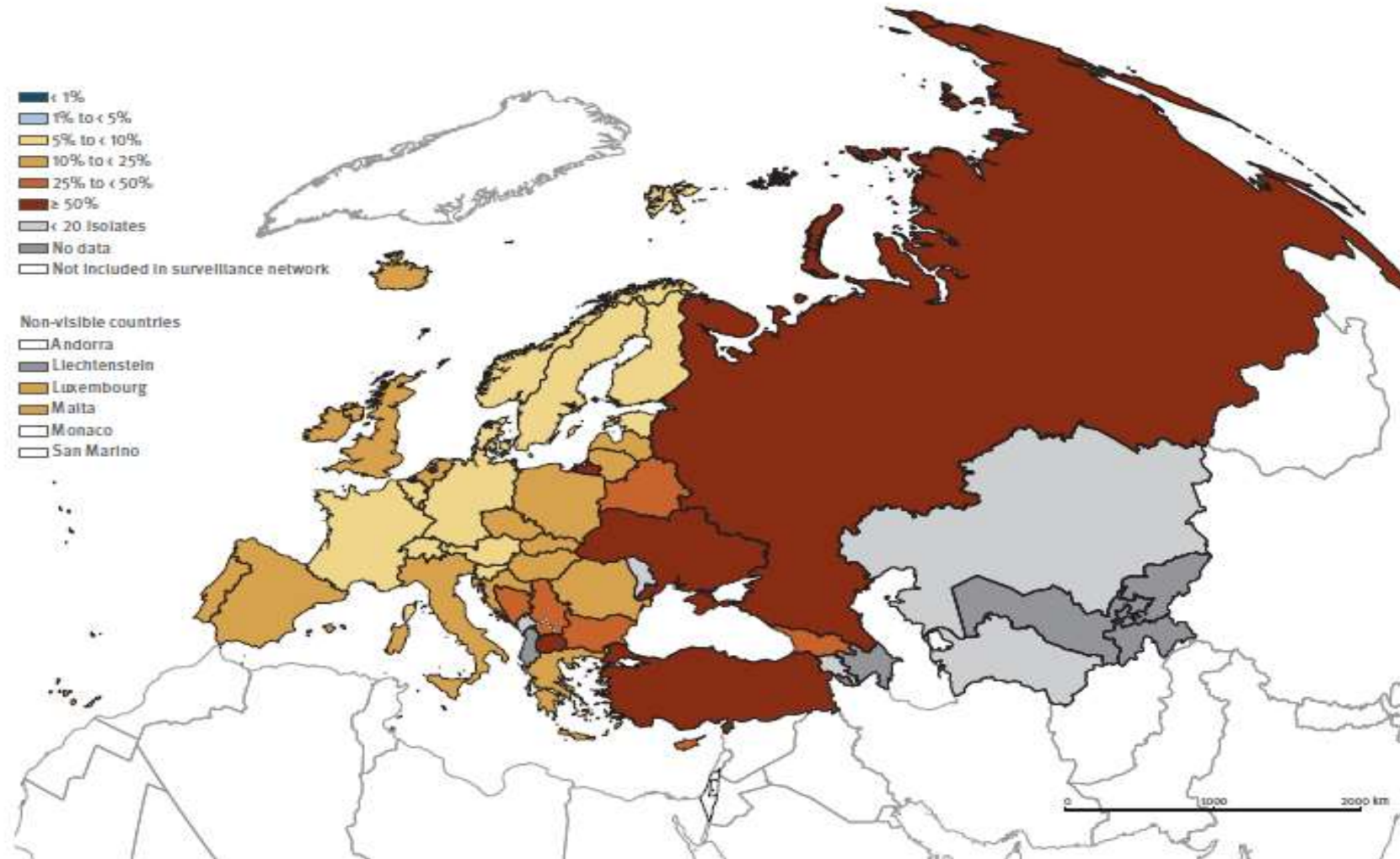
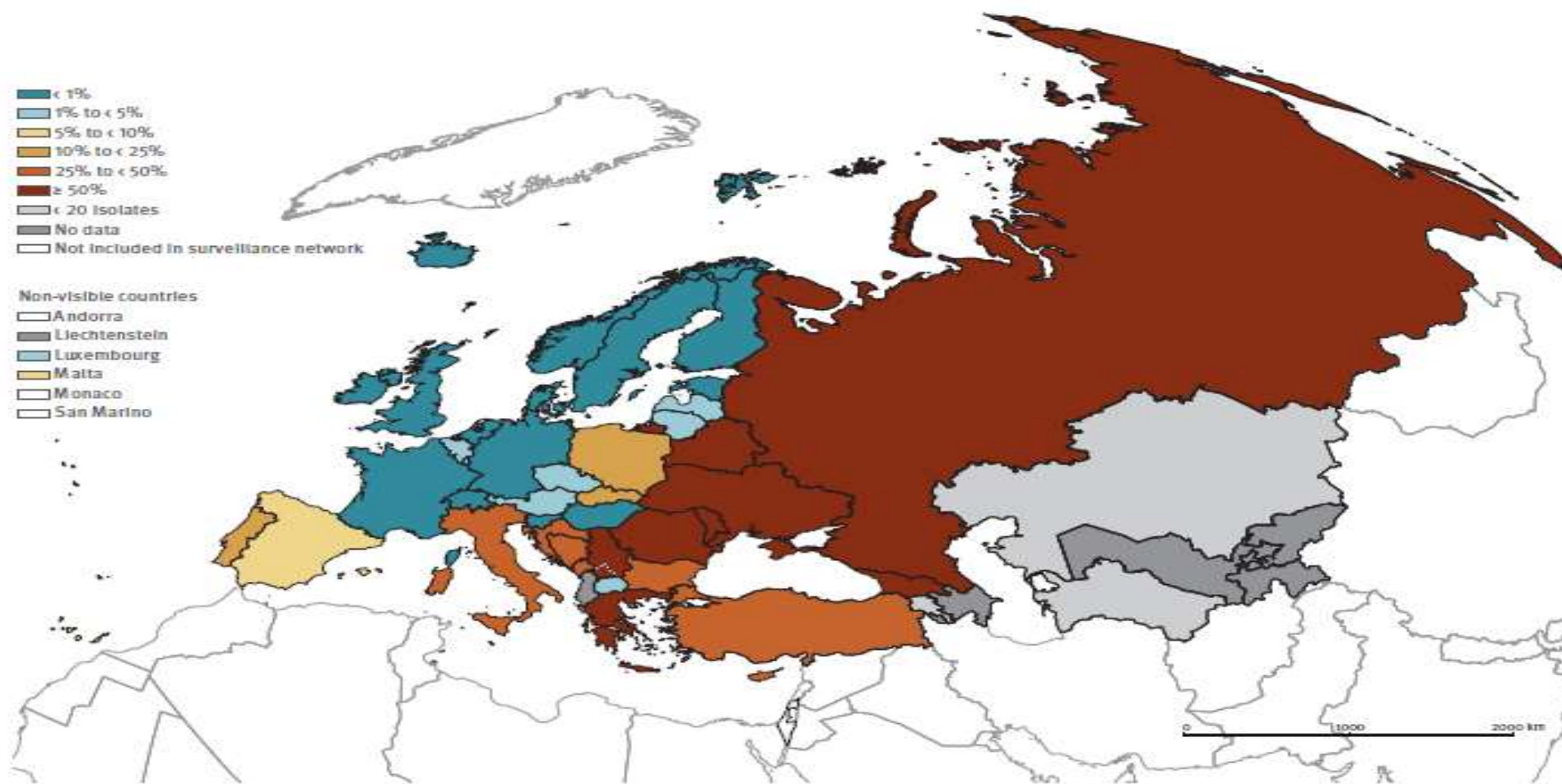


Fig. 5 *Klebsiella pneumoniae*. Percentage of invasive isolates resistant to carbapenems (Imipenem/meropenem), by country, WHO European Region, 2021



Note: Data for Serbia and Kosovo (all references to Kosovo in this document should be understood to be in the context of the United Nations Security Council resolution 1244 (1999)) were combined for this map. Data for the United Kingdom for 2021 includes England, Scotland and Northern Ireland. Data sources: 2021 data from the Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR, ©WHO 2021. All rights reserved) and 2021 data from the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net, ©ECDC 2021). Map production: ©WHO.

2

Akılcı başlamak

- Empirik tedavide lokal rehberlerin kullanılması
- Dirençli mikroorganizmalarla kolonizasyon için risk faktörleri

Uygun empirik tedavi

- Geniş spektrumlu demek değil!!
- En muhtemel etkene yönelik tedavi
- Lokal duyarlılık
 - Yılda en az bir kez rapor edilmeli
- Hastaya spesifik faktörler
 - Multiorgan yetmezliği
 - Kateter varlığı
 - Sağlık hizmeti ilişkili infeksiyon
 - Öncesinde antibiyotik kullanımı
 - İmmünsüpresyon

3

İnfeksiyon acilerine doğru yaklaşım

- GSA'lerin doğru başlanması
- Yeterli kaynak kontrolü

4

Tarıya giden zamanın kısaltmak

- Uygun örneklerin yeterli sayıda alınması
 - De-eskalasyon

Klinik değerlendirme → Laboratuvar tanı

- Gram boyama & kültür
- Moleküler tanı
- Prokalsitonin

Antibiyotik yönetimi için kullanılabilir

- Gram boyama daha çok negatif prediktif değeri için
 - ETA, gram pozitif yokluğu %93 NPD
 - ETA, gram negatif yokluğu %81 NPD

Moleküler tanı

- Aktif tedaviye kadar geçen zamanı azaltır
- Otomatize sistemle yapılan rutin kültür/duyarlılık sonuçlarına göre moleküler testler >%90'dan fazla zaman kazandırır
- Hızlı tanı → antimikrobiyal düzenlenmesi = hedeflenmiş tedavi
 - YBÜ kalış süresi ve antibiyotik maliyeti ↓

5

FK/FD hastalığın her aşamasında
dikkate alınmalı

FK/FD

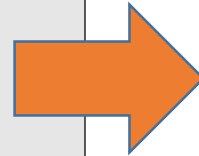
- YBÜ hastalarında dalgalanır/değişir

- Lipofilik

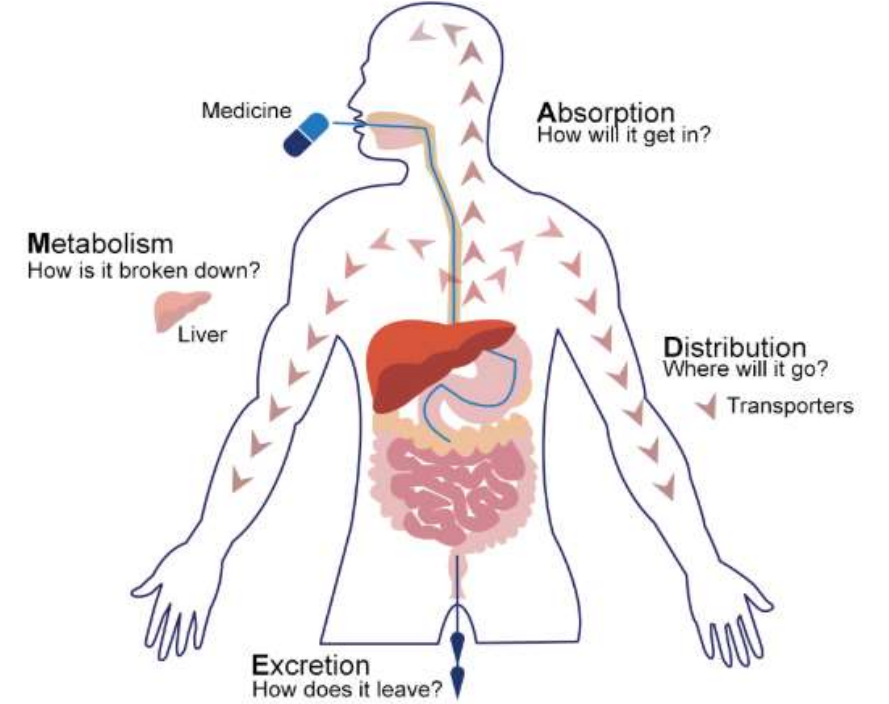
- Florokinolon
- Makrolid

- Hidrofilik

- β - laktam
- Aminoglikozidler



- Ekstrasellüler dağılım hacmi az
- Sıvı kaymalarında konsantrasyonu belirgin değişir



Daha yüksek doz antimikrobiyal!

- Plevral efüzyon
- Asit
- ↑ sıvı tedavisi
- Ödem
- Cerrahi sonrası drenler
- Hipoalbuminemi
- ECMO

Klirens ↑

- İlaç kullanımı
- Yanık
- Sepsis

6

Her gün de-eskalasyon ve oral tedaviye geçiř için kültür
sonuçları takip edilmeli

Deeskalasyon

Empirical therapy	De-escalation	Commentary
Imipenem or meropenem	Ertapenem	Ertapenem use may improve susceptibility of <i>Pseudomonas</i> spp. to imipenem/meropenem
	Piperacillin and tazobactam	Broad-spectrum agent including anaerobic coverage
	Ceftazidime or cefepime	No anaerobic coverage
	Ciprofloxacin or levofloxacin	Their widespread use has been linked with a rising prevalence of MDR pathogens, including gram-negatives, MRSA and VRE.
	Ceftriaxone or cefotaxime	No anaerobic coverage
Piperacillin and tazobactam	Cloxacillin	If MSSA is the culprit pathogen
	Ceftazidime or cefepime	No anaerobic coverage
	Ciprofloxacin or levofloxacin	Their widespread use has been linked with a rising prevalence of MDR pathogens, including Gram-negatives, MRSA and VRE.
	Ceftriaxone or cefotaxime	
	Cloxacillin	Lower mortality rate of MSSA bacteremia treated with cloxacillin
Ceftazidime or cefepime	Ceftriaxone or cefotaxime	No anaerobic coverage
	Amoxicillin-Clavulanate	Anaerobic coverage
	Cloxacillin	Only if MSSA is the culprit pathogen
Ceftriaxone or cefotaxime	Amoxicillin-clavulanate	Anaerobic coverage
	Cloxacillin	Only if MSSA is the culprit pathogen

MDR, multidrug-resistant; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA, meth *Enterococcus*.

Daha kısa ve etkili antibiyotik tedavisi

- Dirence neden olan antibiyotik baskısı ↓
- İlaça bağı istenmeyen etki ↓
- Hastane/YBÜ yatış süresi ↓
- Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar ↓
- Maliyet ↓
- Mikrobiyomun korunması ve düzelmesi
- Sağkalım oranları benzer
- Klinik ve mikrobiyolojik sonuçlar

7

Antibiyotik tedavi süresini kısaltmak!!!

- Prokalsitonin rehberliğinde

Antibiyotik süresine karar verirken 'prokalsitonin'

- Bakteriyal enfeksiyonlarda yükselir
- Prokalsitonin azalıyorsa enfeksiyonun progresyonu ve mortalite riski ↓
- Prokalsitonin antibiyotik süresini kısaltabilir
- Testin maliyeti ve antibiyotik maliyetini tartmak gerek
- Birkaç gün kısa tedavi ile
 - İstenmeyen etki ↓
 - Antibiyotik direnci azalmasını da tartıya koymak gerek

8

Antibiyotik yönetim prensiplerini
'otomatize sisteme' entegre etmek

Antibiyotik stop 'order'ları (ASO)

- Hastanın tedaviye ihtiyacı
- Tedavinin değerlendirilmesi
- Hasta güvenliği

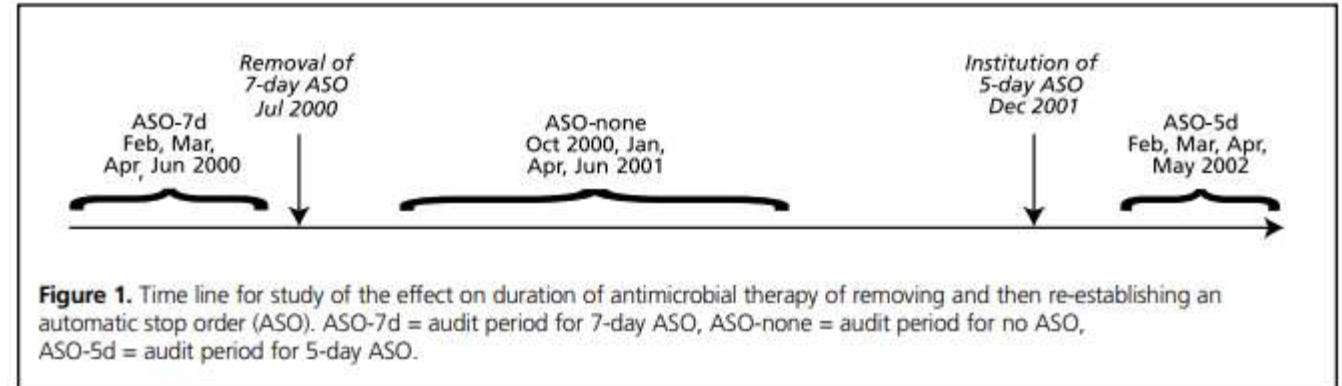


Table 1. Duration of Antibiotic Therapy before and after Discontinuation of a 7-Day Automatic Stop Order (ASO) and after Implementation of a 5-Day ASO*

Duration of Antibiotic Therapy, days	Audit Period; No. (and %) of Therapeutic Courses					
	ASO-7d (n = 5046)		ASO-none (n = 5044)		ASO-5d (n = 5378)	
1–8	4453	(88.2)	4177	(82.8)	4541	(84.4)
9–20	548	(10.9)	758	(15.0)	762	(14.2)
>20	45	(0.9)	109	(2.2)	75	(1.4)

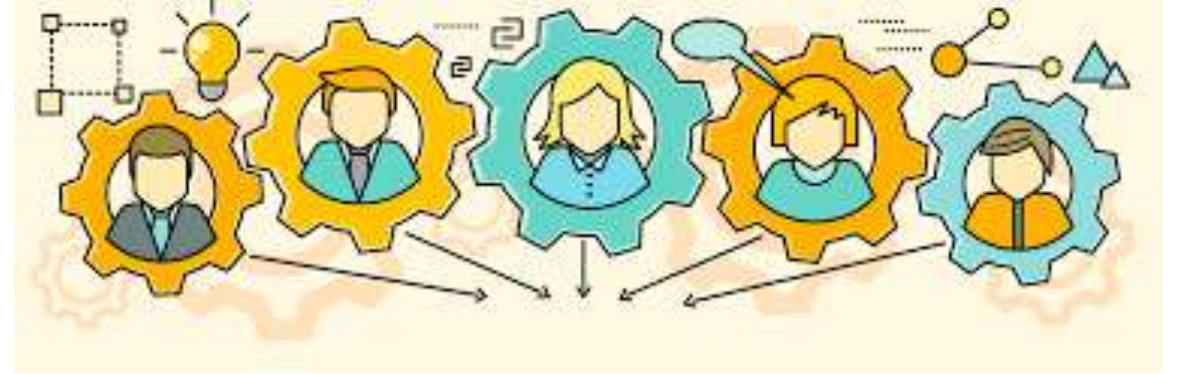
*In all pairwise comparisons the difference was statistically significant. For ASO-7d v. ASO-none, $p < 0.001$; for ASO-none v. ASO-5d, $p = 0.01$; for ASO-7d v. ASO-5d, $p < 0.001$.

9

Organizasyon & Etkili iletişim

Organizasyon & etkili iletişim

- Klinik farmakolog
- Enfeksiyon hastalıkları uzmanı
- Mikrobiyolog



- YBÜ uzmanı antibiyotik yönetim takımının bir üyesi olmalı
- Demet uygulamaları (Uygun antibiyotik kullanımına yönelik YBÜ spesifik kalite göstergeleri)

10

Dirençli mikroorganizmaların yayılımını
önlemek için
enfeksiyon kontrol uygulamaları

Çapraz bulaş & salgınların önlenmesi

- El yıkama
- İzolasyon önlemleri
- İnvaziv alet uygulamaları sırasında alınacak önlemler
- Demet uygulamaları





Systematic review

Antibiotic resistance associated with the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis

Bradley J. Langford^{1,2,*}, Jean-Paul R. Soucy², Valerie Leung^{1,3}, Miranda So⁴, Angela T.H. Kwan⁵, Jacob S. Portnoff⁶, Silvia Bertagnolio⁷, Sumit Raybardhan⁸, Derek R. MacFadden^{5,9}, Nick Daneman^{1,10,11}

Antibiotic Resistance and the COVID-19 Pandemic

Systematic Review

28

Studies
included

96%

Compared AMR during
vs. before-pandemic

89%

in hospital
settings

High Variability in AMR metrics used



Incidence Density

Cases of resistant infection per person-time



Proportions

Proportion of disease with resistance



Cumulative Incidence

Resistant cases per admission or discharge



Other metrics

Standardized infection ratio, point prevalence

Impact of pandemic on AMR

High heterogeneity in AMR. Non-significant increase in Gram-negative AMR, particularly in studies that did not report enhanced ASP/IPAC.

Gram-positive AMR



0.99 Incidence Rate Ratio

95%CI: 0.67 to 1.47, P=0.95

0.88 Risk Ratio

95%CI: 0.55 to 1.42, P=0.25

Gram-negative AMR



1.64 Incidence Rate Ratio

95%CI: 0.90 to 2.92, P=0.09

1.08 Risk Ratio

95%CI: 0.61 to 1.29, P=0.26



COVID-19 pandemisinin AMR etkileri

- Erken tanı
- Doğru tanı
- İzolasyon
- Antiviral
- Antibiyotik gerekli mi?
- Korunma **BAĞIŞIKLAMA**

Antiviral	Uygulama şekli	Uygulama zamanı
Paxlovid (nirmatrelvir -ritonavir)	Oral	İlk 5 gün
Lagevrio (molnupiravir)	Oral	İlk 5 gün
Veklury® (remdesivir)	IV infusion	İlk 7 gün

COVID-19 Aşılması İçin Öncelik Seviyesi	Grup	Primer Aşılama*	6-12 Ay Sonra 1. Hatırlatma Dozu	Takip Eden Süreçte Ek Hatırlatma Dozları**	Yorum
YÜKSEK ÖNCELİKLİ GRUP	<ul style="list-style-type: none"> >50yaş (en riskli >75 yaş) Birden fazla, ciddi komorbiditesi (diabetes mellitus veya kalp hastalıkları gibi) veya ciddi obezitesi olan (VKİ>40) genç erişkinler (18-49 yaş). >6 ay çocuklar dahil tüm bağışıklığı baskılanmışlar (HIV'le yaşayan bireyler, solid organ veya kemik iliği alıcıları vb.). 	Evet	Evet	Evet	<ul style="list-style-type: none"> Primer aşılama ve ilk hatırlatma dozundan 6-12 ay sonra (>75 yaş ve yaşlı+ciddi komorbiditeliler ve bağışıklığı baskılanmışlar için 6 ay, diğerleri için 12 ay sonra) ek hatırlatma dozu rutin olarak yapılmalıdır. Bağışıklığı baskılanmışlarda aşı etkinliği düşüktür. Bu nedenle bu kişiler için maske gibi kişisel koruyucu önlemler yakın temaslarının aşılama ve enfekte olmaları halinde erkenden antiviral tedavi başlanması önemlidir.
	Gebeler	Evet	Evet	Evet	<ul style="list-style-type: none"> Gebelerde aşılama hem gebenin kendisine hem fetusa hem de 6 aylık olana kadar yenidoğan bebeğine olmak üzere üç boyutta yararlıdır. Son hatırlatma dozunun üzerinden 6 ay geçmiş gebelere, trimesterden bağımsız olarak bir hatırlatma dozu daha yapılmalıdır. Aşılama ikinci trimesterin ortasından sonra yapılırsa fetus ve bebek için daha yararlı olur.
	Sağlık çalışanları	Evet	Evet	Evet	<ul style="list-style-type: none"> Hem kritik görevleri hem artmış enfeksiyon edinme riskleri hem de riskli hastalara bulaştırabilme olasılıkları nedeniyle aşılamada öncelikli gruptur. İlk hatırlatma dozundan 12 ay sonra.
ORTA ÖNCELİKLİ GRUP	<ul style="list-style-type: none"> Komorbiditesi olmayan <50 yaş erişkinler Ciddi obezitesi veya ağır COVID-19 riskini artıran komorbiditesi olan >6 ay-17 yaş çocuklar 	Evet	Evet	Rutin olarak önerilmemektedir.	
DÜŞÜK ÖNCELİKLİ GRUP	<ul style="list-style-type: none"> >6 ay-17 yaş çocuklar 	Ülkeler olanaklarına ve hastalık yüküne göre karar vermelidir.	Ülkeler olanaklarına ve hastalık yüküne göre karar vermelidir.	Rutin olarak önerilmemektedir.	

- Primer aşılama: Daha önce COVID-19 aşısı olmamışlarda primer aşılamasının XBB.1.5 içeren aşular ile yapılması önerilir. Ancak XBB 1.5 aşısı bulunmayan ülkelerde primer aşılama orijinal suş içeren mRNA aşısıyla yapılabilir
- Hatırlatma dozu: Hatırlatma dozunun XBB.1.5 içeren yeni aşular ile yapılması önerilir. XBB.1.5. içeren yeni aşuların temin edilememesi durumunda orijinal suş içeren aşular sadece bağışıklığı baskılanmış kişilerde, ileri yaşta (> 75 yaş) olup altta yatan ciddi hastalığı olan kişilerde hekim değerlendirmesiyle yapılabilir

AD/AŞI PLATFORMU	YAŞ GRUBU	ANTİJEN MİKTARI	AŞILAMA ŞEMASI		
			Bağışıklığı baskılanmamışlar	Bağışıklığı baskılanmışlar	
Pfizer/BioNTech COVID-19 aşısı, tek değerli XBB.1.5/mRNA	≥6 ay-4 yaş	µg	Üç doz: 0., 3. hafta ve ikinci dozdan en az 8 hafta sonra	Üç doz: birer ay arayla	<ul style="list-style-type: none"> Daha önce bir doz yapılmışsa iki doz: 0. ve 8. haftalarda (en son dozdan en az 3 hafta sonra başlanır) Daha önce 2-4 doz yapılmışsa tek doz (en son dozdan en az 8 hafta sonra)
	5-11 yaş	10 µg	Tek doz		En son aşı dozundan en az 8 hafta sonra tek doz
	≥12 yaş	30 µg	Tek doz		En son aşı dozundan en az 8 hafta sonra tek doz
Moderna COVID-19 aşısı, tek değerli XBB.1.5/mRNA	≥6 ay-4 yaş	25 µg	İki doz: bir ay arayla		<ul style="list-style-type: none"> Daha önce tek doz yapılmışsa tek doz (en son aşıdan en az bir ay sonra) Daha önce ≥2 doz yapılmışsa tek doz (en son aşı dozundan en az iki ay sonra)
	5-11 yaş	25 µg	Tek doz	Üç doz: birer ay arayla	En son aşı dozundan en az iki ay sonra tek doz
	≥12 yaş	50 µg	Tek doz		En son aşı dozundan en az iki ay sonra tek doz

TEŐEKKÜR EDERİM

