

Geleceğin Antimikrobiyal Tedavi Vizyonu

Dr. H. Erdal Akalın, FACP, FIDSA

Hacettepe Üniversitesi emekli Öğretim Üyesi

www.saglikpolitikalari.org



Robert C. Moellering, Jr., MD
9 Haziran 1936-24 Şubat 2014

- Antimikrobiyal tedavide sorunlar
 - Gereksiz kullanım sorunu
 - Direnç sorunu
 - Yeni molekül bulmada zorluklar
 - Araştırma kaynaklarında azalma
- Çözümler
 - Yeni antibiotiklerle ilgili araştırmalar
 - Antibiyotik yönetim programları

- Son on yıldır dünyanın en önemli sağlık sorunlarının arasına “antibiyotiklere dirençli bakteriler” sorunu girdi.
- Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol Merkezi (CDC), Avrupa Hastalık Kontrol Merkezi (ECDC), Birleşik Krallık Sağlık Bakanı ve dünyanın en önemli ekonomik formu (WEF) yakın bir gelecekte en basit bir infeksiyon hastalığını dahi tedavi edebilecek durumda olamayabileceğimizi bildiren raporlar yayınladılar.

“Eğer dikkatli olmazsak, kısa süre içinde
'Antibiyotik-sonrası döneme' gireceğiz. Bazı
hastalar ve mikroplar için şimdiden oradayız.”

Dr. Thomas Frieden, Direktör, CDC, ABD.



**WHAT WOULD A
POST-ANTIBIOTIC ERA
LOOK LIKE? IT ISN'T
HARD TO IMAGINE WHAT
WOULD HAPPEN FIRST:
INFECTED PATIENTS
WOULD DIE. IN FACT,
THEY ALREADY DO.**

Urticaria rash on the back of an 80-year-old man due to an allergic reaction to the antibiotic penicillin.

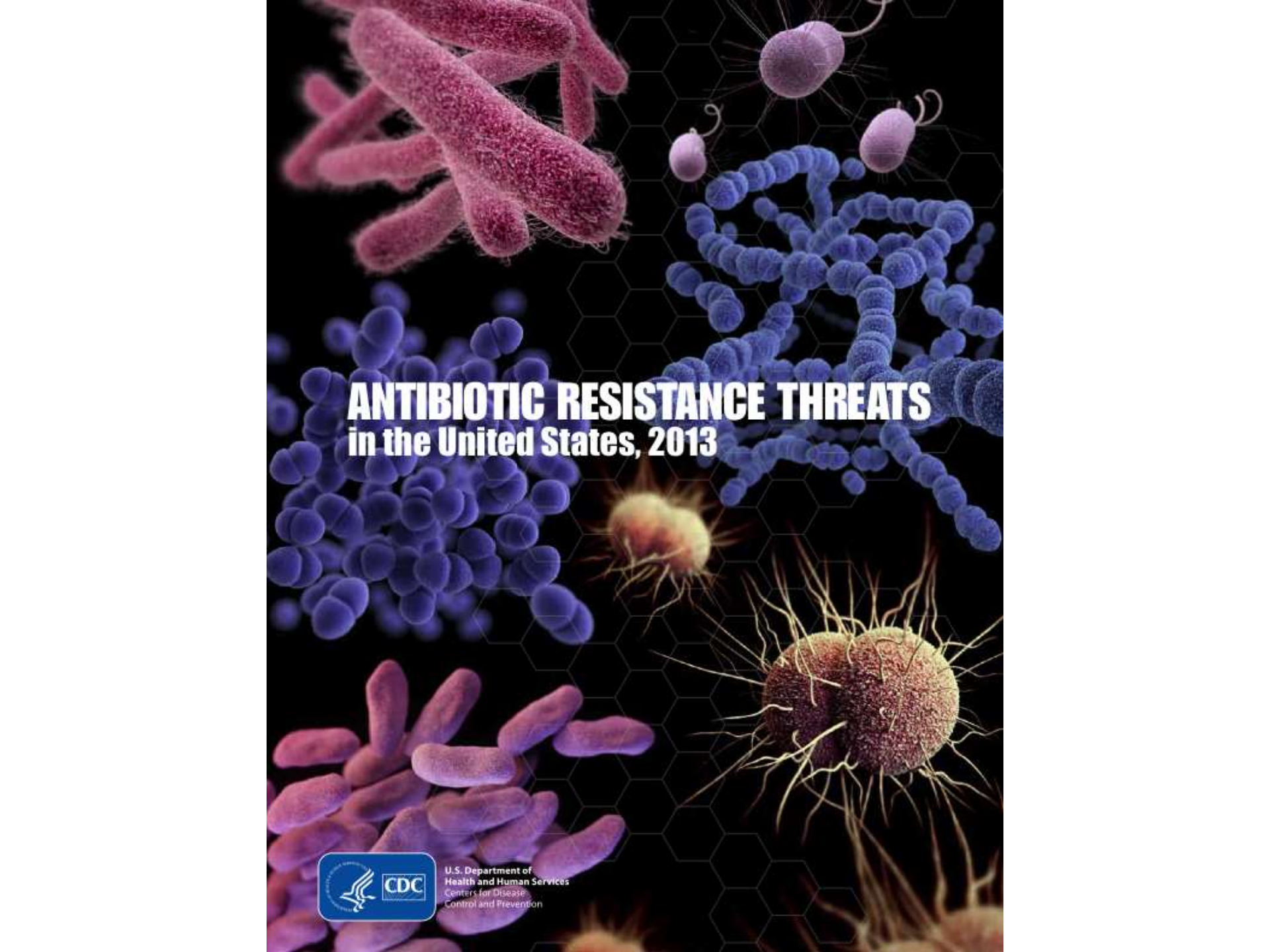
- Birleşik Krallık Sağlık Başkanı “Chief Medical Officer” Dame Sally Davies yeni yayınlanan kitabında şöyle yazıyor:
 - Antibiyotik direnci, terorizm kadar ciddi bir tehdittir.
 - Öyle bir dünyada yaşayacağız ki, infeksiyon son derecede tehlikeli bir hastalık olacak, en basit semptomları olan hastalar bile ya kendi kendilerine iyileşecekler, ya da ölecekler.
- Belki karamsar bir yaklaşım ama endişelenmemiz, rahatsız olmamız gerektiğini bize hatırlatan bir yaklaşım. Yine de antibiyotikleri kaybetmenin önemini anlatmakta yetersiz!

- İnsan sağlığına tartışmasız en büyük risk, antibiyotik-dirençli bakterilerle gelişen infeksiyonlar olarak gösterilmektedir.
- Öyle bir bakterial dünyada yaşıyoruz ki, hiç bir zaman “mutasyon eğrisi”nin önüne geçemeyeceğiz. Devamlı arkasından izleyeceğiz.

The World Economic Forum (WEF)

*Howell L, ed. Global risks 2013, eighth edition: an initiative of the Risk Response Network.
World Economic Forum, 2013.*

- WHO, CDC, ECDC ve diğer kurumların raporlarında sorunun ne kadar ciddi olduğu açıkça belirtiliyor.
- Antimikrobiyal dirençli bakterilerin geliştirdiği infeksiyonların sadece sağlık hizmetine bağlı gelişen infeksiyonlarda değil, toplumda gelişen infeksiyonlarda da ciddi bir sorun olduğu saptanmıştır.
- WHO Başkanı Dr. Chan'in belirttiği gibi, yakın bir gelecekte streptococcal boğaz infeksiyonunu veya basit bir yaralanma sonrası gelişen deri ve yumuşak doku infeksiyonunu tedavi edemeyecek durumda kalabiliriz.

A detailed microscopic image showing various types of bacteria. In the upper left, there are pink, rod-shaped bacteria with flagella. To their right are purple, spherical bacteria, some with flagella. In the center, there are long, blue, chain-like structures made of small spheres. Below these are clusters of purple, spherical bacteria. At the bottom, there are pink, rod-shaped bacteria and a large, brown, spherical bacterium with many long, thin flagella. The background is black with a faint hexagonal pattern.

ANTIBIOTIC RESISTANCE THREATS in the United States, 2013



U.S. Department of
Health and Human Services
Centers for Disease
Control and Prevention

Joint Programming Initiative on Antimicrobial
Resistance: An emerging threat to human health

Vision Document

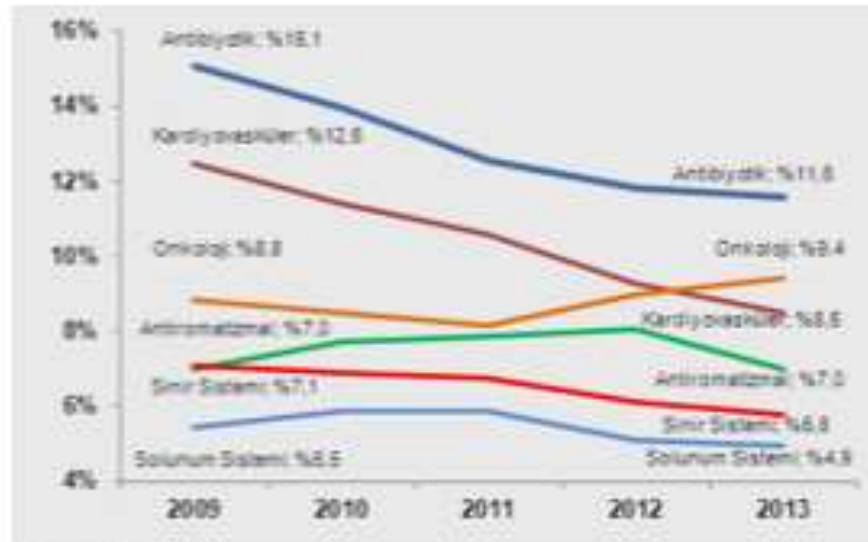
Version 1, April 14 2011

Nedenleri?

Nedenler.....

- Gereksiz antibiotik kullanımı,
- Hayvanlarda kontrolsüz antibiyotik kullanımı,
- Akılcı antibiyotik kullanımına direnç (!),
- Yeni molekül geliştirmede zorluklar (araştırma ve geliştirme),
- Finansal güçlükler.

Türkiye’de Antibiyotik Kullanımı 2009-2013 IMS, IEIS Verileri



Kaynak:IMS,IEIS

2015-2016 Yılında Türkiye'de Antibiyotik Kullanımı

Outpatient antibiotic use: U.S.A. compared to Europe (2004)

Defined Daily Dose / 1,000 Inhabitants per day

United States: 24.9



Europe: 19.0



Goossens et al. CID 2007;44:1091-5; erratum CID 2007;44:1259

Back

For Questions About Get Smart for Healthcare Contact Us

Page last reviewed: March 3, 2014

Page last updated: March 3, 2014

Content source: Centers for Disease Control and Prevention

National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID)

Division of Healthcare Quality Promotion (DHQP)

Centers for Disease Control and Prevention 1600 Clifton Rd. Atlanta, GA 30333, USA

800-CDC-INFO (800-232-4636) TTY: (888) 232-6348 - [Contact CDC-INFO](#)



Vital Signs: Improving Antibiotic Use Among Hospitalized Patients

Scott Fridkin, MD¹, James Baggs, PhD¹, Ryan Fagan, MD¹, Shelley Magill, MD, PhD¹, Lori A. Pollack, MD¹, Paul Malpiedi, MPH¹, Rachel Slayton, PhD¹, Karim Khader, PhD², Michael A. Rubin, MD, PhD², Makoto Jones, MD¹, Matthew H. Samore, MD², Ghinwa Dumyati, MD³, Elizabeth Dodds-Ashley, PharmD³, James Meek, MPH⁴, Kimberly Yousey-Hindes, MPH⁴, John Jernigan, MD¹, Nadine Shehab, PharmD¹, Rosa Herrera, L. Clifford McDonald, MD¹, Amy Schneider, MPH¹, Arjun Srinivasan, MD¹ (Author affiliations at end of text)

Background: Antibiotics are essential to effectively treat many hospitalized patients. However, when antibiotics are prescribed incorrectly, they offer little benefit to patients and potentially expose them to risks for complications, including *Clostridium difficile* infection (CDI) and antibiotic-resistant infections. Information is needed on the frequency of incorrect prescribing in hospitals and how improved prescribing will benefit patients.

Methods: A national administrative database (MarketScan Hospital Drug Database) and CDC's Emerging Infections Program (EIP) data were analyzed to assess the potential for improvement of inpatient antibiotic prescribing. Variability in days of therapy for selected antibiotics reported to the National Healthcare Safety Network (NHSN) antimicrobial use option was computed. The impact of reducing inpatient antibiotic exposure on incidence of CDI was modeled using data from two U.S. hospitals.

Results: In 2010, 55.7% of patients discharged from 323 hospitals received antibiotics during their hospitalization. EIP reviewed patients' records from 183 hospitals to describe inpatient antibiotic use; antibiotic prescribing potentially could be improved in 37.2% of the most common prescription scenarios reviewed. There were threefold differences in usage rates among 26 medical/surgical wards reporting to NHSN. Models estimate that the total direct and indirect effects from a 30% reduction in use of broad-spectrum antibiotics will result in a 26% reduction in CDI.

Conclusions: Antibiotic prescribing for inpatients is common, and there is ample opportunity to improve use and patient safety by reducing incorrect antibiotic prescribing.

Implications for Public Health: Hospital administrators and health-care providers can reduce potential harm and risk for antibiotic resistance by implementing formal programs to improve antibiotic prescribing in hospitals.

CDC'nin yeni yayınladığı bir çalışmada, hastanelerden taburcu olan hastaların %55.7 sinin antibiotik tedavisi gördüğü bildirilmiştir

Introduction

Antibiotics offer tremendous benefit to patients with infectious diseases and are commonly administered to patients cared for in U.S. hospitals. However, studies have demonstrated that treatment indication, choice of agent, or duration of therapy can be incorrect in up to 50% of the instances in which antibiotics are prescribed (1). One study reported that 30% of antibiotics received by hospitalized adult patients, outside of critical care, were unnecessary; antibiotics often were used for longer than recommended durations or for treatment of colonizing or contaminating microorganisms (2).

Incorrect prescribing of antibiotics exposes individual patients to potential complications of antibiotic therapy, without any therapeutic benefit. One such complication is infection with *Clostridium difficile*, an anaerobic, spore-forming bacillus that causes pseudomembranous colitis, manifesting as diarrhea that often recurs and can progress to sepsis and death; CDC has estimated that there are about 250,000 *C. difficile* infections (CDI) in hospitalized patients each year (3). Other complications related to unnecessary use of antibiotics include infection with antibiotic-resistant bacteria (4) and complications from adverse events (5).

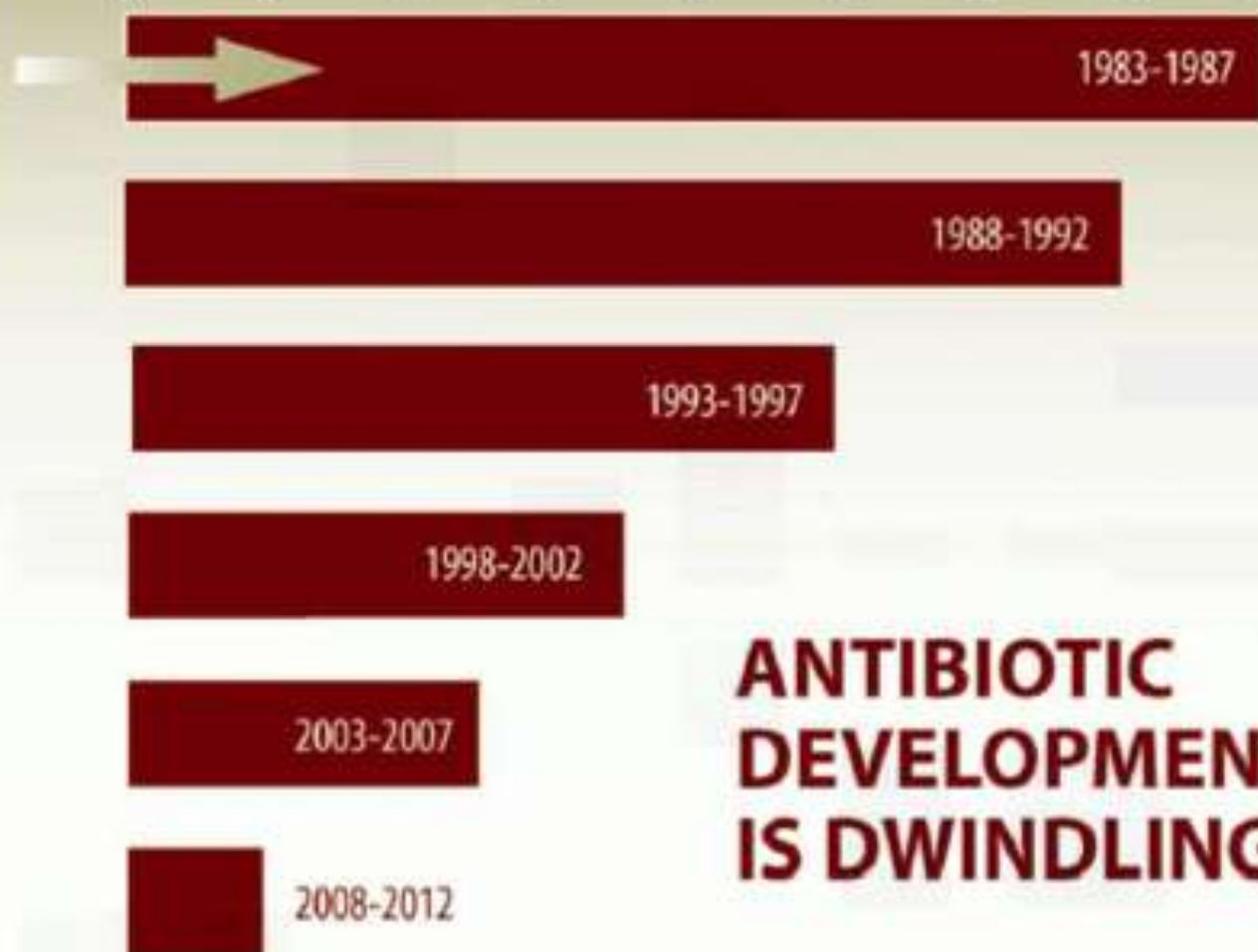


ECDC/EMA Teknik Raporu

- 2007 yılında Avrupa'da 400,000 kişinin dirençli bakterilerle infekte olduğu,
- Bu infeksiyonlar nedeni ile 25,000'den fazlasının öldüğü,
- Dirençli bakterilerle gelişen infeksiyonların 2.5 milyon hastane gününe neden oldukları belirtilmiştir.
- Bu sorunun direkt tıbbi maliyeti yılda 1.5 milyar eurodur.

Total Number of New Antibacterial Agents

0 2 4 6 8 10 12 14 16



**ANTIBIOTIC
DEVELOPMENT
IS DWINDLING**

Source: *The Epidemic of Antibiotic-Resistant Infections*, CID 2008 46 (15 January)
Clin Infect Dis. (2011) May 52 (suppl 5):S397-S428. doi: 10.1093/cid/cir153

Ne Yapılmalı?

“Geleceğin Antimikrobiyal Tedavi Vizyonu”

Önerilen Stratejiler

- Direnç gelişmesinin biyolojisi ve dinamiğinin araştırılması,
- Direnç gelişmesinin önlenmesi ve tedavi için inovatif yaklaşımlar,
- Direnç sorununun epidemiyolojisi ve hastalık yükünün araştırılması.

Uluslararası Rapor Sonuçları (WHO, CDC, IDSA, ECDC, ESCMID önerileri)

- Veri toplanması,
- Hayvanlarda kontrolsüz antibiotik kullanımının durdurulması,
- **Antibiotik yönetim programlarının uygulanması,**
- **Hastane dışında gereksiz antibiotik kullanımının azaltılması,**
- **Hızlı tanı yöntemlerinin kullanımının yaygınlaştırılması,**
- **Yeni ilaç geliştirilmesinin desteklenmesi,**
- Antibiotik direnç gelişmesini önleme ile ilgili tüm girişimlerin ülkelerin sağlık politikalarının önemli bir konusu olmasının sağlanması,
- Her ülkenin bir planının olması.

Barlett JG, B Spellberg, DN Gilbert. 8 ways to deal with antibiotic resistance. August 07, 2013, www.medscape.com

Antibiyotik Yönetim Programları

- Etkin ve zamanında tedavi
- Gereksiz kullanım ile oluşabilecek “collateral” zararın önlenmesi (yan etki, direnç gelişmesi gibi)
- Programın klinik kalite ve hasta güvenliği ön plana alınarak planlanması ve uygulanması, maliyet kontrolünün bu programın önceliği olmaması

Antibiyotik Yönetim Programlarından Beklenenler

“İnfeksiyon Kontrol ile Antibiyotik Yönetiminin Evliliği!”

- En az zarara neden olacak antibiyotiklerin seçilmesi,
- Kültür sonuçlarına göre tedavinin gözden geçirilmesi,
- Klinik sonuçların optimizasyonunun sağlanması,
- İstenmeyen sonuçların (toksisite, direnç gelişmesi, patogenik başka bakterilerin seleksiyonu gibi) minimize edilmesi,
- Hasta güvenliğinin ön planda tutulması.

Ancak.....

- Hastaların ancak %30-40'ı kanıta dayalı tedavi almaktadırlar.
- Hastaların 1/3'ü (yeni çalışmada %55.7'si) antibiyotik tedavisi görmektedir.
- Verilen tedavinin önemli bir oranı sub-optimaldir (doz, kan düzeyi gibi).
- El yıkamaya uyum nadiren %40'ı geçmektedir.
- En iyi uygulamalara uyum ciddi bir şekilde iyileştirilmelidir.



Principles of safe antibiotic use

The Effective Antibiotic Prescribing Top Ten Tips

1. Institute antibiotic treatment immediately in patients with life-threatening infection
2. Prescribe in accordance with local policies & guidelines avoiding broad spectrum agents
3. Document in clinical notes indication(s) for antibiotic prescription
4. Send appropriate specimens to the microbiology lab draining pus and removing foreign bodies if indicated
5. Use antimicrobial susceptibility data to de-escalate/substitute/add agents and to switch from intravenous to oral therapy
6. Prescribe the shortest antibiotic course likely to be effective
7. Always select agents to minimise collateral damage
8. Monitor antibiotic drug levels when relevant (e.g. vancomycin)
9. Use single dose antibiotic prophylaxis wherever possible
10. Consult your local infection experts

<http://www.rcplondon.ac.uk/About-the-college/committees/Healthcare-Associated-Infections/Pages/Effective-Antibiotic-Prescribing.aspx>

Antibiotic:		
Date commenced:		
☐ Surgical Prophylaxis → go to B. ☐ Therapeutic → go to A. ☐ Undetermined		
A. <u>Antibiotic Stewardship Bundle</u>		
Element	Recorded	Possible Responses
1. INDICATION. Confirm and record the type of presumed bacterial or fungal infection that is being treated	Day 1	☐ Cellulitis ☐ Intra-abdominal infection ☐ Meningitis ☐ Pneumonia ☐ Sepsis ☐ CAUTI ☐ CLABSI ☐ VAP ☐ Surgical Site Infection ☐ Other infection ☐ No evidence of infection
2. SPECIMEN. A specimen has been sent	Day 1	☐ None ☐ Before antibiotic ☐ After antibiotic ☐ Not possible or needed
3. SOURCE. Record how the infection was acquired.	Day 1	☐ Hospital ☐ Community ☐ Unknown
4. STOP. A decision is documented to stop or continue therapy	Day 7	☐ Yes ☐ No ☐ N/A
B. <u>Prophylaxis Bundle</u>		Responses
1. An antibiotic was indicated (procedure-specific)		☐ Yes ☐ No
2. An appropriate agent was used		☐ Yes ☐ No
3. The timing was appropriate (antibiotic was administered 0-60 minutes before surgical incision)		☐ Yes ☐ No
4. The antibiotic was discontinued within 24 hours		☐ Yes

The Antibiotic Stewardship Care Bundle

Checklist to Improve Antibiotic Prescribing

The CDC recommends that every hospital implements a stewardship program that includes seven core elements:

1. **Leadership commitment:** Dedicate the necessary human, financial and IT resources.
2. **Accountability:** Appoint a single leader responsible for program outcomes. Physicians have proven successful in this role.
3. **Drug expertise:** Appoint a single pharmacist leader to support improved prescribing.
4. **Act:** Take at least one prescribing improvement action, such as requiring reassessment of prescriptions within 48 hours to check drug choice, dose, and duration.
5. **Track:** Monitor prescribing and antibiotic resistance patterns.
6. **Report:** Regularly report prescribing and resistance information to clinicians.
7. **Educate:** Offer education about antibiotic resistance and improving prescribing practices.

It is also critical to work with other healthcare facilities in the area to prevent infections, transmission, and resistance.

Yeni Antibiyotik Geliştirilmesi

- Yeni antibiyotik geliştirilmesi ile ilgili heyecan verici çalışmalar rapor edilmeye devam etmektedir.
- Özellikle bazı özel klonları hedefleyen antimikrobiyal ajanların geliştirilmesi ile ilgili çalışmalar ilgi çekmektedir.
- “Anti-clone” aşılar, “anti-clone” fajlar, sadece dirençli bakterilere etkili olan “reverse antibiyotikler”, selektif dekontaminasyon geleceğın antimikrobiyal çalışmaları arasında yer alacak konular.
- Konu ile ilgili daha fazla bilgi sahibi olmak isteyenlere Fernando Baquero’nun ICAAC 2013 (Denver) Key Note Lecture’ını öneririm (www.icaac.org).

Ancak.....

- Genome projesi sonrası yapılan çalışmalar ile ilgili, daha gidilecek çok uzun bir yol var.
- Son 8 yılda yapılan çalışmaların özeti;
 - 300 hedef gen ayırt edildi,
 - 70'i yüksek umut veren adaylar olarak tanımlandı,
 - 5 ilaç adayı saptandı,
 - 0 klinik çalışmalara ulaştı!

Antibiotiklerin Geleceđi ve Direnç

- İnfeksiyon ve direnç gelişmesinin ve yayılmasının önlenmesi (**infeksiyon önleme uygulamaları**),
- Halen kullanılan antibiotikleri “akılcı” kullanarak, direnç gelişmesini yavaşlatma,
- Yeni antibiotik geliştirme için ekonomik ve yasal yaklaşımların tekrar gözden geçirilmesi,
- “Microbe-attacking” tedavi sistemleri geliştirerek, direnç gelişme potansiyelinin azaltılmasının sağlanması (“immun-based” tedaviler),
- Konakçıdaki hedeflere yönelik tedavi sistemlerinin geliştirilmesi, bu şekilde mikrobial seleksiyona engel olunması (PAMP receptor agonists, probiotics, cytokine agonists veya antagonists).

Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: A Call for Cultural Change

Tara N. Palmore, MD, and David K. Henderson, MD

Starting in the summer of 2011, a cluster of infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) occurred in the National Institutes of Health Clinical Center (NIHCC). Over 15 months, 18 patients acquired a single CRE strain and 7 highly immunocompromised patients died of CRE infection. Four patients' bloodstream isolates became resistant to all antibiotics. Aggressive and costly implementation of multiple infection control interventions (Table) (1) ultimately controlled transmission. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections have become a major threat to health care facilities throughout the world and can be particularly devastating for immunosuppressed patients, with mortality rates exceeding 50% (1). Our experience with this devastating cluster (2) led us not only to reflect on the past but also to envision a way forward in managing CRE and other multidrug-resistant organisms more effectively.

Although equipment and environmental surfaces are probably important in spreading these organisms, our experience leads us to believe that the key to controlling the spread of CRE is meticulous adherence to infection control protocols, particularly hand hygiene. Observations in the mid-19th century by Oliver Wendell Holmes and Ignaz Semmelweis about the role of health care personnel in transmitting infection provide a humbling backdrop to the current struggles with multidrug-resistant organisms (3, 4).

Although the health care industry has had more than 150 years to assimilate these facts, it has not sufficiently modified its culture to establish hand hygiene as a fully consistent patient care behavior (5). Without effective antimicrobials, we must rely on primary prevention strategies (for example, handwashing) to reduce transmission.

We can no longer accept a permissive culture that condones shortcuts and does not place the highest premium on patient safety. We need a true cultural revolution in infection control. The time for this transformation is ripe, given the current increased focus on patient safety, evidence-based medicine, and adherence to practice guidelines that can provide a platform from which to launch such a revolution. Its success will depend on several distinct elements, each of which played a significant role in our CRE struggles.

First, complete vigilance and scrupulous consistency in adhering to infection prevention principles is critical. Templates for human performance at this level of precision can be found in other high-reliability organizations (for example, air traffic control, computer manufacturing, and the nuclear power industry). Such discipline must be incorporated into health care with equal rigor. Examples of this vigilance include the effective use of targeted microbial surveillance and direct monitoring of each health care provider's adherence to infection control precautions that have

been proven to interrupt pathogen transmission. Both strategies were essential components of our NIHCC interventions. As our cluster unfolded, we broadened microbial surveillance from taking cultures only from ICU patients to including all hospitalized medical-surgical patients; patients transferred from other institutions; and, ultimately, all hospitalized patients. We hired monitors to observe directly that required precautions were followed 100% of the time in the care of CRE-colonized patients. On the basis of our prior experience (6), we concluded that around-the-clock direct observation was the only way to assure adherence. Whereas direct observation is costly and labor-intensive, the margin of error for adherence is infinitesimally small and the cost of nonadherence (patient morbidity and mortality) is unacceptably high.

Second, progress in molecular medicine (specifically, molecular diagnostics and genomics) may allow us to investigate problems efficiently and with greater scientific specificity and credibility than before (7). Such techniques will rapidly broaden the health care epidemiology science base and also permit hospitals to initiate investigations while the "trail is still warm." In our cluster, we relied heavily on existing rapid diagnostic methods, such as mass spectrometry, and developed innovative ways for rapidly identifying CRE in patient specimens, including newer technologies for direct identification in submitted specimens. This accelerated the process from days to minutes. Although some of these technologies are currently experimental or prohibitively expensive, they will probably become more accessible in the coming months or years.

In our cluster, whole-genome sequencing provided definitive insight into a web of silent transmission that would have been almost impossible to elucidate by any other technique. By integrating single-nucleotide variations in patients' isolates with data from epidemiologic investigations, our collaborators created a definitive transmission map that helped identify where our safety net had failed. This prompted us to broaden microbial surveillance and redouble efforts to monitor adherence to infection control precautions.

Third, we need strategies to preserve the existing antimicrobial armamentarium. Such strategies should focus on improving institutional antimicrobial stewardship and implementing molecular diagnostic techniques that allow precise and rapid targeting of therapies for infectious pathogens to facilitate prompt modulation of broad-spectrum, empirical coverage to targeted, narrow-spectrum therapy (8, 9).

The fourth critical element relates to the development of new antimicrobials. The number of "new molecular entity" antimicrobials currently available for practice is strikingly small. Novel drugs targeting unique enzymes that

Kültür Değişimi

- Enfeksiyon koruma önlemlerinin eksiksiz olarak uygulanması gerekli!
- Moleküler tıptaki (moleküler diagnostik testler ve genomiks) gelişmelerin, pratikte yaygın olarak kullanılması gerekiyor.
 - Epidemiyolojik veri toplama,
 - Erken tanı ve sorunun erken saptanması.
- Kullanılmakta olan antimikrobiyalleri koruyacak stratejilerin geliştirilmesi gerekiyor.
- Yeni antibiotik geliştirme çalışmalarında farklı yaklaşımlar gerekli! Dirençi yok edici mekanizmalar ön plana alınmalı.
- Sağlık çalışanlarının ve toplumun, korkutulmadan, sorunun ciddiyeti ile ilgili bilgilendirilmeleri gerekiyor.

Sonuç

- Gittikçe artan direnç sorunu, antibiyotik araştırma ve geliştirmede yaşanan kriz, 75 yıldır infeksiyon hastalıklarına olan yaklaşımların beklenen sonucudur.
- Eğer uzun süreli bir çözüm aranıyor ise, geçici, günü kurtaran süreç ve politikaların uygulanmasından vazgeçilmelidir.
- Direnç gelişmesi, hastalık patogenezi, tanı ve önleme/koruma kavramlarının yeniden gözden geçirilerek, sorunu çözebilecek alışılmamış, denenmemiş yaklaşımların bulunması gerekmektedir.



Teşekkür ederim....

Erdal Akalın



Erdal Akalın