

COVID 19 Pandemisinde Antibiyotik Yönetimi

Dr. Ayşegül Ulu Kılıç

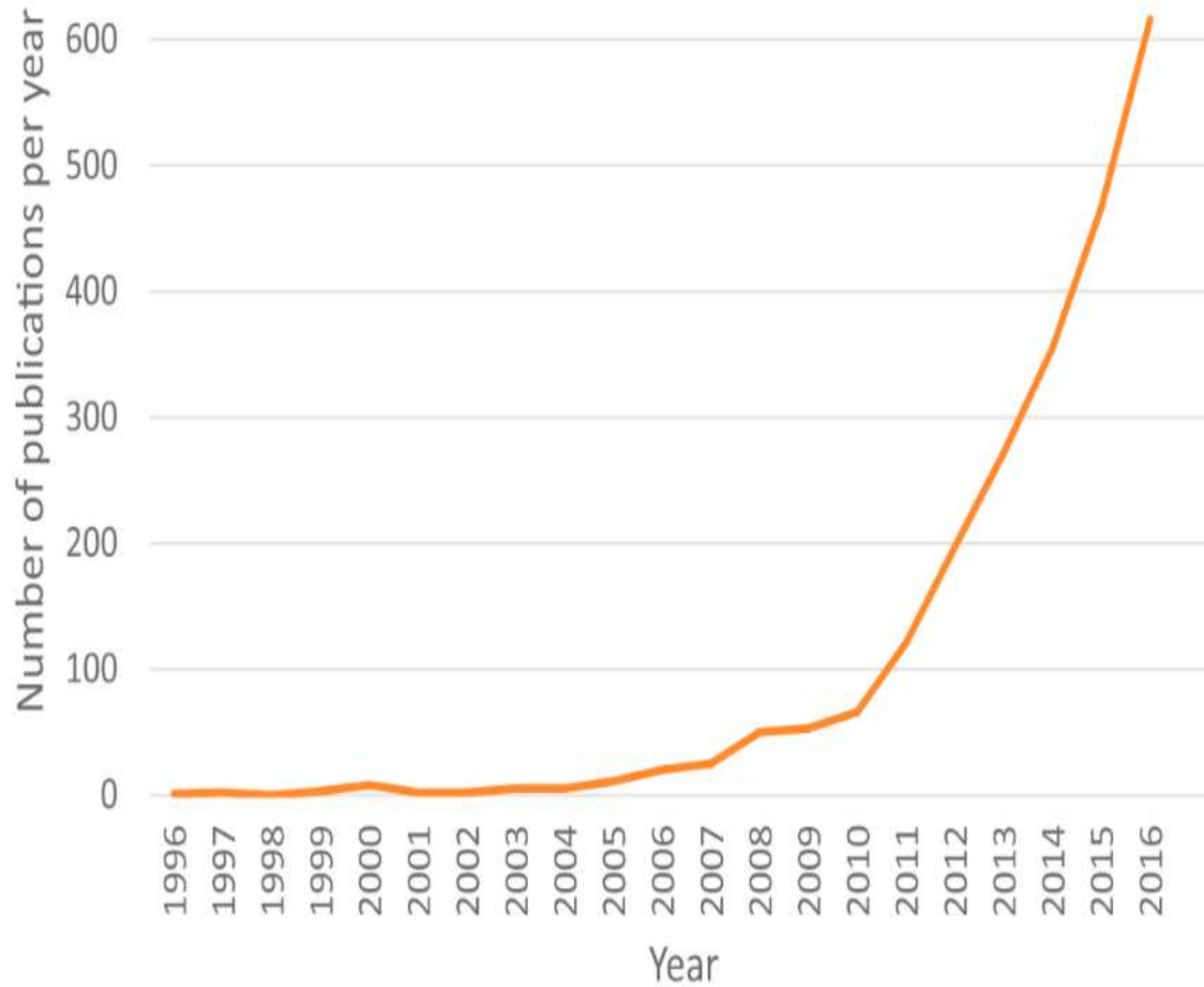
Erciyes Üniversitesi

3.12.21

Antibiyotik yönetimi

- **‘Antibiotic stewardship’**
- Antibiyotikleri doğru kullanmak
 - Hasta sonuçlarını iyileştirmek
 - Antibiyotik direncini azaltmak
 - Gereksiz harcamaları azaltmak

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



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

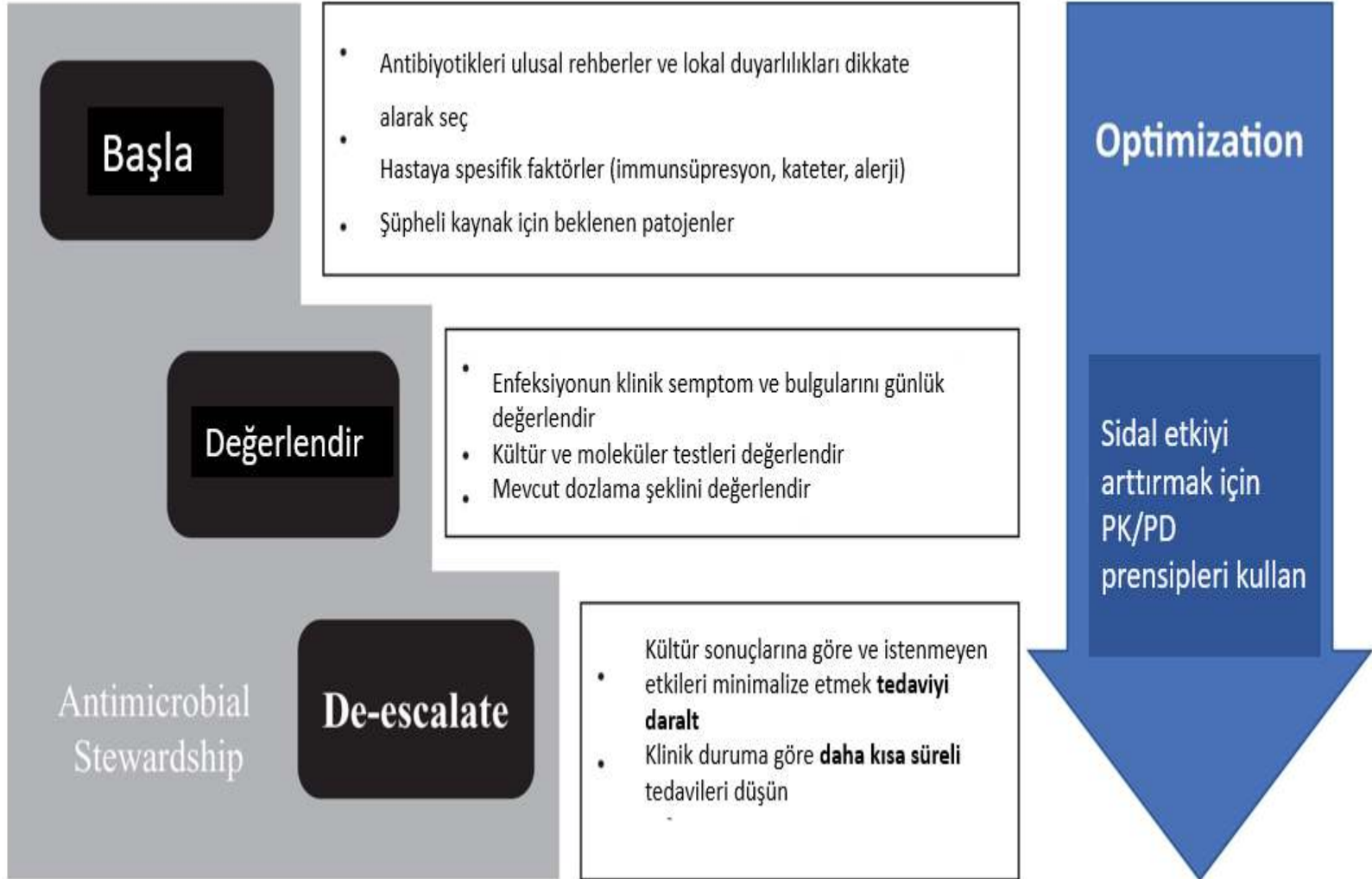
⁴ Service des maladies infectieuses et tropicales, Centre hospitalier régional universitaire (CHRU) de Nancy, and EA 4360 APEMAC, Université de Lorraine, Nancy, France

'Antibiotic stewardship' nedir?

IDSA (2012) tanımı :

- Optimal antibiyotik seçimini (doz, süre, uygulama yolu) teşvik ederek, uygun antibiyotik kullanımını iyileştirmek ve ölçmek için koordineli müdahaleler
- Bu kavram özel bir amaç için hedeflenen bir takım uygulamalar
- İlacı başlamayanların rolü?
- 'Uygun', 'rasyonel', 'optimal' ?
- Hem kişisel hem de toplumsal ihtiyaçları karşılamıyor?

YBÜ'de antibiyotik yönetimi



Hastane Enfeksiyonları



Önce zarar verme!

- Tıbbın altın kuralı
- 'Primum Non Nocere'
Hipokrat tarafından
söylendiğine inanılan Latince
bir söz

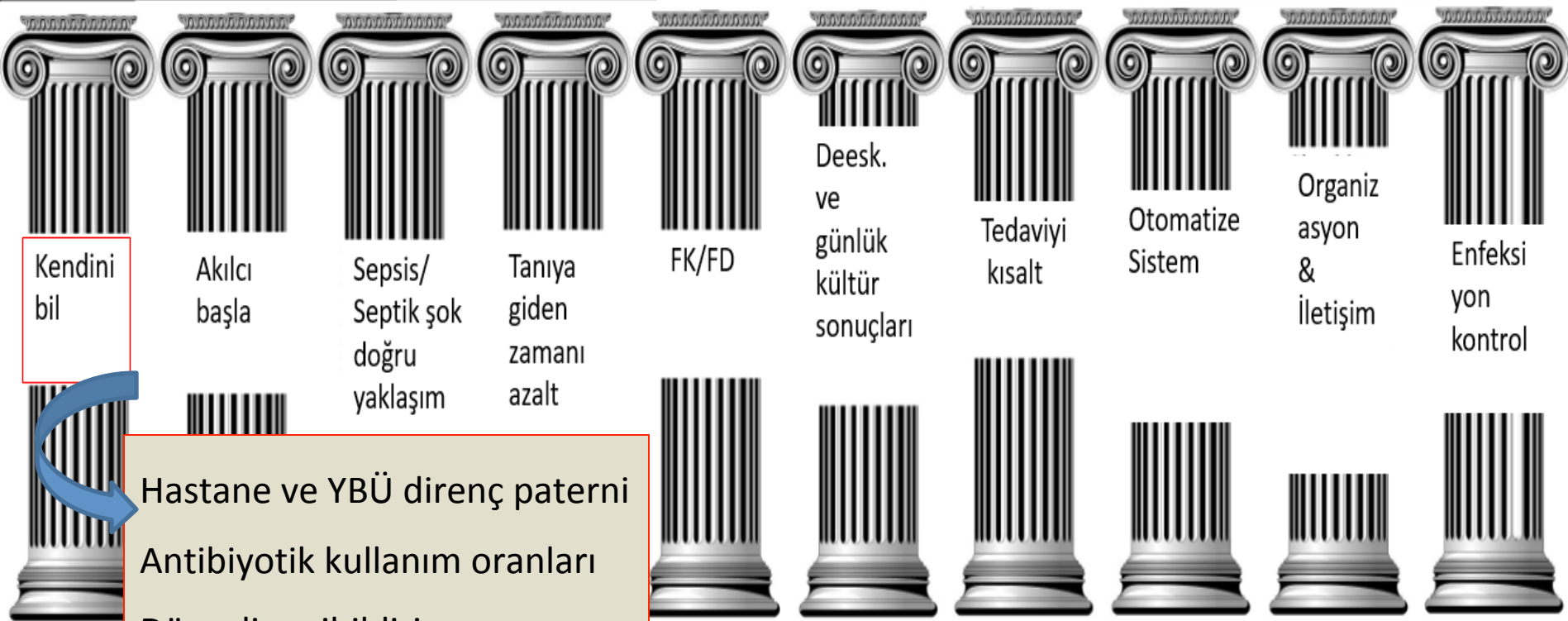
Antimikrobiyal yönetim



Kendini bil!

- M.Ö 400'ler...
- Delphi'de Apollon Tapınağı'nın girişinde altın harflerle "Nosce Te ipsum" yazılı.
- Sokrates
- İnsanlık yüzyıllardır "kendini tanı" diyor

Antimikrobiyal yönetim





NO TIME TO WAIT:
SECURING THE FUTURE
FROM DRUG-RESISTANT
INFECTIONS

**REPORT TO THE
SECRETARY-GENERAL
OF THE UNITED NATIONS**

APRIL 2019

Bekleyecek zaman yok

Bekleyecek zaman yok

- İlacı dirençli hastalıklar dünya genelinde halen yılda en az 700.000 ölüme neden oluyor, 230.000 ölüm ilacı dirençli tüberküloza bağlı
- Bir senaryo 2050 yılında yılda 10 milyon ölüm öngörüyor
- Raporda, solunum yolu enfeksiyonları, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar ve idrar yolu enfeksiyonları da dahil olmak üzere giderek daha fazla hastalığın ilaç tedavisine yanıt vermediği
- AMR tehditlerinin birbiriyle bağlantılı insan, hayvan, gıda ve çevre sağlığı yönleriyle mücadele etmek için koordineli, çok sektörlü bir “Tek Sağlık” yaklaşımı çağrısı

COVID-19 pandemisi & antibiyotik kullanımı



“Salgının İlk Döneminde Gereksiz Antibiyotik Kullanıldı”



COVID-19 & Antibiotic Resistance

Antibiotic resistance is still a public health threat during the COVID-19 pandemic. CDC experts are closely monitoring the possible effects of COVID-19 on the national state of antibiotic resistance and antibiotic use.

Experts are concerned that the pandemic could undo much of the nation's progress on antibiotic resistance, especially in hospitals. Data show [PDF - 35 pages] that COVID-19 can create a perfect storm for antibiotic-resistant infections in hospitals and settings. For example, some patients with COVID-19 might stay in hospitals for a long time. Hospitals have also experienced staffing shortages, a higher number of sick patients to care for, and difficulties implementing infection control practices. Unfortunately, these burdens on some healthcare systems could have made it harder to track hospital-onset infections early in the pandemic.

In the community, public health personnel experienced difficulty monitoring antibiotic-resistant germs like drug-resistant gonorrhea and foodborne germs. Public health personnel have been diverted to the pandemic response, and people had reduced access to care and testing services. For example, fewer people received regular screening for gonorrhea, according to data presented during a 2020 NIH convening conference panel discussion (recordings) and transit directors survey. This means many cases were not identified, leading to the possible including potentially antibiotic-resistant ones.

This Issue

Views 10,683 | Citations 0 | Altmetric 10

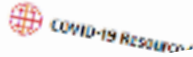
Global Health

July 20, 2021

Antibiotic Use in UK's COVID-19 Patients Often Unnecessary

Brigitte M. Kuehn, MD

JAMA. 2021;325(3):214. doi:10.1001/jama.2021.10458



FREE

ANTIBIOTICS DON'T WORK ON COVID-19

Patients hospitalized with COVID-19 have a co-occurring bacterial infection, a recent study found that roughly 75% of patients hospitalized with COVID-19 received antibiotics and a bacterial coinfection. In the more recent study, investigators analyzed 100 patients hospitalized with confirmed or suspected COVID-19 to any of 260 UK hospitals.

Covid-19 için gereksiz antibiyotik tüketimine dikkat! Özellikle Türkiye'de

Antibiyotiklerin gereksiz kullanımı nedeniyle oluşan "bakteriyel direnç" küresel bir tehdit olmaya devam ediyor. Normal şartlarda basit tedavileri olan hastalıkların bakteriyel direnç oluşması nedeniyle ölüme yol açabileceği belirtiliyor. Uzmanlar corona virüs tedavisinde de kullanılan antibiyotik konusunda vatandaşları uyarıyor. Ntv.com.tr'ye açıklamalarda bulunan Enfeksiyon

COVID-19'da antibiyotik kullanımı

- **COVID-19 tedavisinde potansiyel etkisi olan ilaçlar**
 - Azitromisin
- **Tahmin edilen veya doğrulanan bakteriyal koenfeksiyonlar**
 - İnfluenza pandemileri sırasında %20-30 bakteriyal koenfeksiyon raporlanmış ve hastalığın şiddeti, uzamış hastane ve YBÜ yatışları ve mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur
- **Hastanede yatışı sırasında ortaya çıkan sekonder enfeksiyonlar**



Cochrane Database of Systematic Reviews

Antibiotics for the treatment of COVID-19 (Review)

Popp M, Stegemann M, Riemer M, Metzendorf MI, Romero CS, Mikolajewska A, Kranke P, Meybohm P, Skoetz N, Weibel S

Potansiyel antiviral ve antiinflamatuvar özelliklere sahip antibiyotiklerin COVID-19 tedavisinde yerini araştıran klinik çalışmalar (randomize kontrollü)

COVID-19 tedavisinde antibiyotikler?

- Toplam 11 çalışma ve 11,281 hastada
- 11 çalışmada azitromisin
 - 9 çalışma(10,807 hasta) azitromisin ve tedavisiz/plasebo/ rutin bakım
 - 2 çalışma azitromisin ve diğer bir antibiyotik (linkomisin ve klaritromisin)
 - 7 çalışmada orta-ağır, 4 çalışma ayaktan hasta
 - Azitromisinin farklı dozları ve farklı tedavi süreleri
- Devam eden 19 çalışma

Azitromisin

- Antibakteriyal, anti-inflamatuvar ve antiviral etkinlik, oral makrolid
- Ucuz, güvenli ve geniş çapta kullanılan- klinik pratikte ve çalışmalarda yaygın kullanıldı
- Virüslere karşı invitro etkinlik rhinovirus, Zika virus, enteroviruses, Ebola virus, SARS-CoV
- SARS-CoV-2'ye karşı tek başına veya HQ ile viral replikasyonda azalma
- Anti-enflamatuvar özellikler: lenfositlerin perforin ekspresyonunun ve IL-1 β , IL-6, ve TNF, IL-8 gibi sitokinlerin baskılanması

Hinks TSC et al. Azithromycin versus standard care in patients with mild-to-moderate COVID-19 (ATOMIC2): an open-label, randomised trial. Lancet 2021

Azitromisin

- Teorik etkisine rağmen yapılan çalışmalarda tek başına veya HQ ile birlikte mortalitede azalma, mekanik ventilasyon ihtiyacında azalma, hastaneye başvuruda azalma, klinik skorlarda düzelme gibi bir klinik etkinlik saptanmadı
- Hafif-orta şiddetli hastaların dahil olduğu çalışmalarda da hastaneye yatış, solunum yetmezliği ve ölüm gibi sonuçlara belirgin etkisinin olmadığı tespit edildi

Hinks TSC et al. Azithromycin versus standard care in patients with mild-to-moderate COVID-19 (ATOMIC2): an open-label, randomised trial. Lancet 2021

Antibiotics for the treatment of COVID-19 (Review)

- Sonuç olarak;
- 28 gün sonunda ölüm riskine etkisi yok
- Orta-şiddetli olgularda klinik iyileşme/kötüleşme etkisi yok
- Ayaktan hastalarda yararlı etkisi yok
- Azitromisin dışındaki antibiyotikler için veriler yeterli değil

COVID-19 & koenfeksiyonlar

Journal of Infection 81 (2020) 266–275



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Infection

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



Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis



Louise Lansbury^{a,*}, Benjamin Lim^b, Vadsala Baskaran^{a,c}, Wei Shen Lim^c

^a Division of Epidemiology and Public Health, University of Nottingham, Nottingham, UK

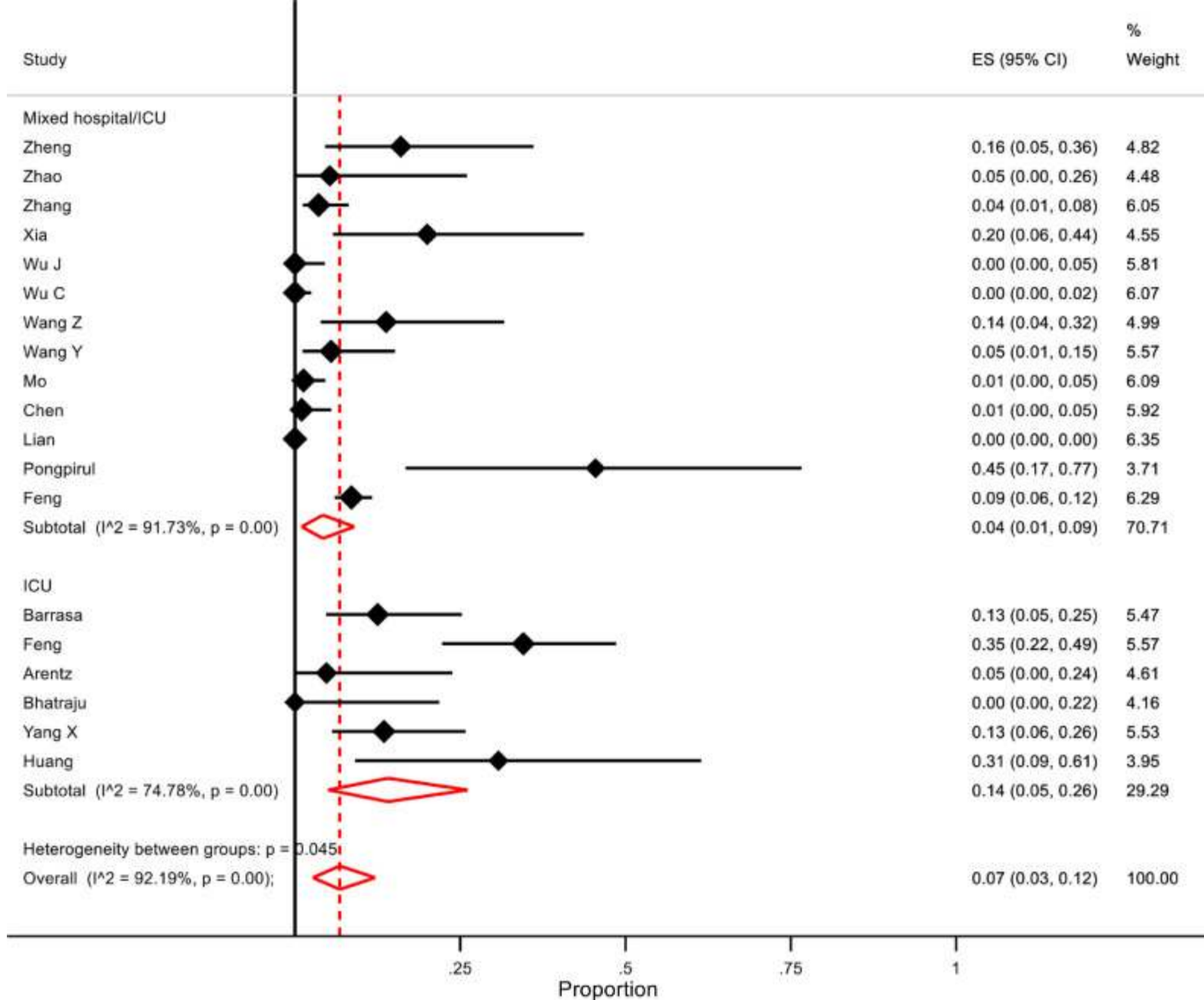
^b Faculty of Biology (School of Medicine), University of Cambridge, Cambridge, UK

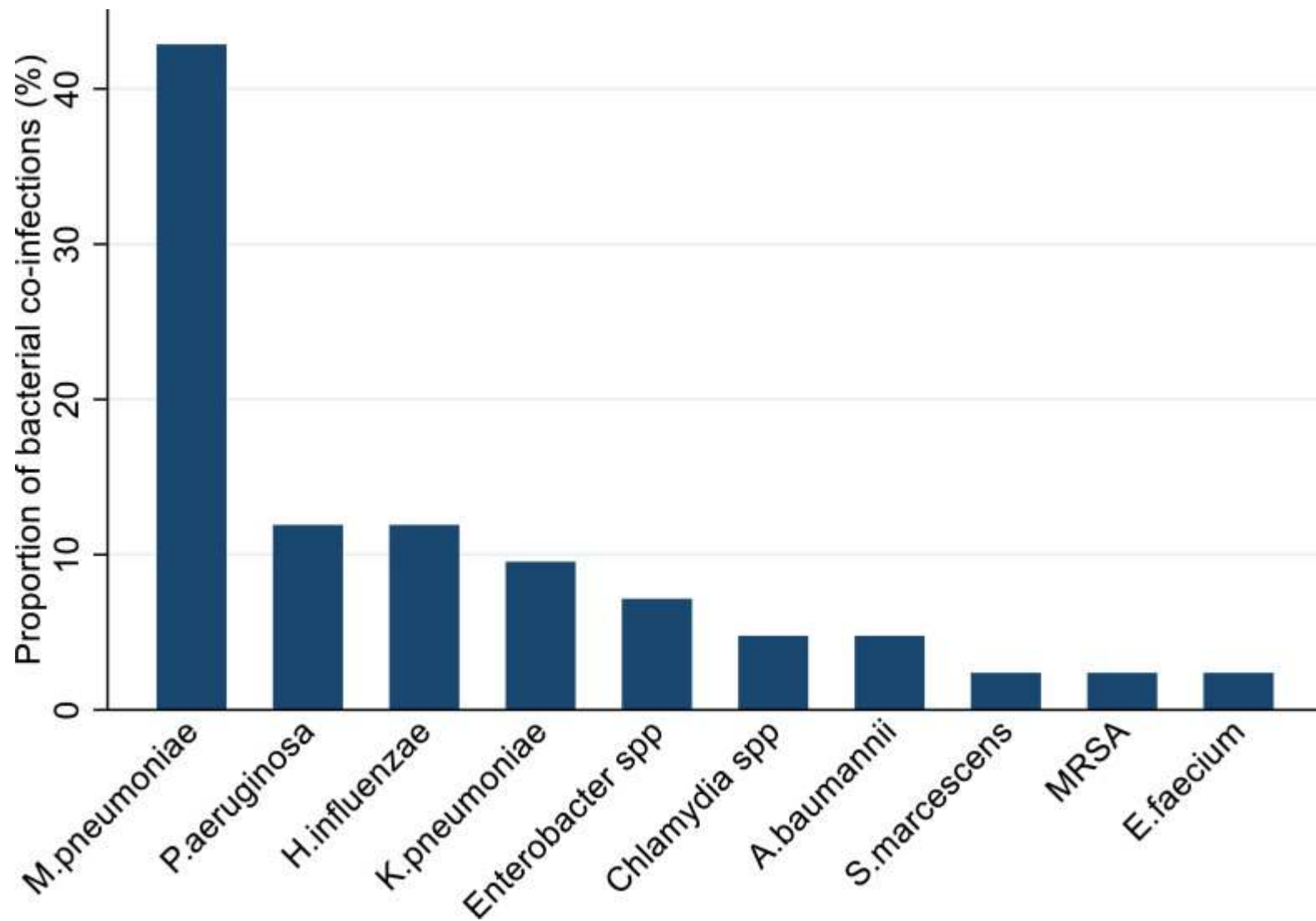
^c Department of Respiratory Medicine, Nottingham University Hospitals NHS Trust, Nottingham, UK

Tüm yaş gruplarını içeren 30 çalışma, 3834 hasta

Hastaneye yatan hastalarda koenfeksiyon oranı % 7

YBÜ'de yatan hastalarda koenfeksiyon oranı daha yüksek





M.pneumoniae & COVID-19

- Pandeminin mikoplazma enfeksiyonlarının pik yaptığı dönemle çakışması
- Yanlış pozitif antikor sonuçları
- Akciğer görüntülemesinde benzer görünüm

Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing

Timothy M. Rawson,^{1,2,3} Luke S. P. Moore,^{1,4,5} Nina Zhu,¹ Nishanth Ranganathan,^{3,4} Keira Skolimowska,^{3,4} Mark Gilchrist,^{3,4} Giovanni Satta,^{3,4} Graham Cooke,^{3,4} and Alison Holmes^{1,2,3,4}

¹National Institute for Health Research, Health Protection Research Unit in Healthcare Associated Infections and Antimicrobial Resistance, Imperial College London, London, United Kingdom,

²Centre for Antimicrobial Optimisation, Imperial College London, London, United Kingdom, ³Department of Infectious Diseases, Imperial College London, South Kensington, United Kingdom,

⁴Imperial College Healthcare NHS Trust, Hammersmith Hospital, London, United Kingdom, and ⁵Chelsea & Westminster NHS Foundation Trust, London, United Kingdom

1007 özet, 18 tam metin araştırma

Antimikrobiyal kullanımı?

on SARS-1, 1/18 (6%) on MERS, and 3/18 (17%) on other coronaviruses. For COVID-19, 62/806 (8%) patients were reported as experiencing bacterial/fungal coinfection during hospital admission. Secondary analysis demonstrated wide use of broad-spectrum antibacterials, despite a paucity of evidence for bacterial coinfection. On secondary analysis, 1450/2010 (72%) of patients reported received antimicrobial therapy. No antimicrobial stewardship interventions were described. For non-COVID-19 cases, bacterial/fungal coinfection was reported in 89/815 (11%) of patients. Broad-spectrum antibiotic use was reported.

Conclusions. Despite frequent prescription of broad-spectrum empirical antimicrobials in patients with coronavirus-associated respiratory infections, there is a paucity of data to support the association with respiratory bacterial/fungal coinfection. Generation of prospective evidence to support development of antimicrobial policy and appropriate stewardship interventions specific for the COVID-19 pandemic is urgently required.

Keywords. SARS-CoV-2; antimicrobial stewardship; antimicrobial resistance.

Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing

- Çoğu çalışmada bakteriyal/fungal koenfeksiyon yok (85/140; 61%)
- 9/18 (50%) çalışma COVID-19, 5/18 (28%) SARS-1, 1/18 (6%) MERS, ve 3/18 (17%) diğer koronavirüsler
- **Hastane yatışı sırasında COVID-19'lu hastaların 62/806 (8%) bakteriyal/fungal koenfeksiyon**
- **İkinci bir analiz bakteriyal enfeksiyon kanıtı olmasa da yaygın geniş spektrumlu antibiyotik kullanımını gösterdi**
- **Hastaların 1450/2010 (%72) antimikrobiyal tedavi aldı**
- Antimikrobiyal yönetim uygulamaları hiç birinde uygulanmadı
- COVID-19 olmayan olgularda bakteriyal/fungal enfeksiyonlar hastaların 89/815 (11%) saptandı

COVID-19 & bakteriyal koenfeksiyon

- Yoğun bakıma yatan hastalardan yatışı sırasında trakeal aspirat, idrar ve kan kültürü alınan hastalarda kültür pozitifliği %5.5, yatışları sırasında ise %20
- Çok merkezli bir çalışma 86/905 (%9.5)
- Bu bulgular sınırlı sayıda hastanın bakteriyal pnömoni veya üst-üste binen/koenfeksiyonlar için antibiyotiğe ihtiyaç duyacağı anlamına gelmektedir

Moolla MS, SAMJ. 2021;111(4).

He S, et al. PLoS One. 2021;16(4):e0249668.

COVID-19 & Sekonder enfeksiyonlar

- Viral enfeksiyon (influenza, COVID-19) nedeniyle hastaneye yatan hastalar bakteriyal veya fungal enfeksiyon kazanabilir (sekonder enfeksiyon)
- COVID-19 pandemisi boyunca birçok hastada sekonder enfeksiyonlar görüldü
- COVID-19'da sekonder bakteriyal ve fungal enfeksiyonlar hastanede yatışı sırasında görülürken
- İnfluenza benzeri hastalık nedeniyle hastaneye yatışlarda daha çok hastaneye yatış öncesi, toplum kökenli enfeksiyonlar görüldü

Sekonder enfeksiyonlar

- COVID-19 nedeni ile YBÜ'de yatan hastaların %13.5-%44
- En yaygın enfeksiyonlar;
 - Bakteriyal veya fungal pnömoni, kan ve üriner sistem enfeksiyonu

Sekonder enfeksiyonlar

Etkenler

- *PDR- Acinetobacter baumannii,*
- *KPC-K. pneumoniae,*
- *ESBL- K. pneumoniae,*
- *ESBL-Pseudomonas aeruginosa,*
- *Enterobacter cloacae,*
- *Serratia marcescens,*
- *Aspergillus fumigatus,*
- *Aspergillus flavus, Candida albicans*
- *Candida glabrata*

*Yang X, et al.. Lancet Respir Med 2020.
Clancy and Nguyen, 2020*

Salgınlar

Rapid Spread and Control of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria in COVID-19 Patient Care Units

Ashka Patel, Michele Emerick, Marie K. Cabunoc, Michelle H. Williams, Michael Anne Preas, Gregory Schrank, Ronald Rabinowitz, Paul Luethy, J. Kristie Johnson, Surbhi Leekha

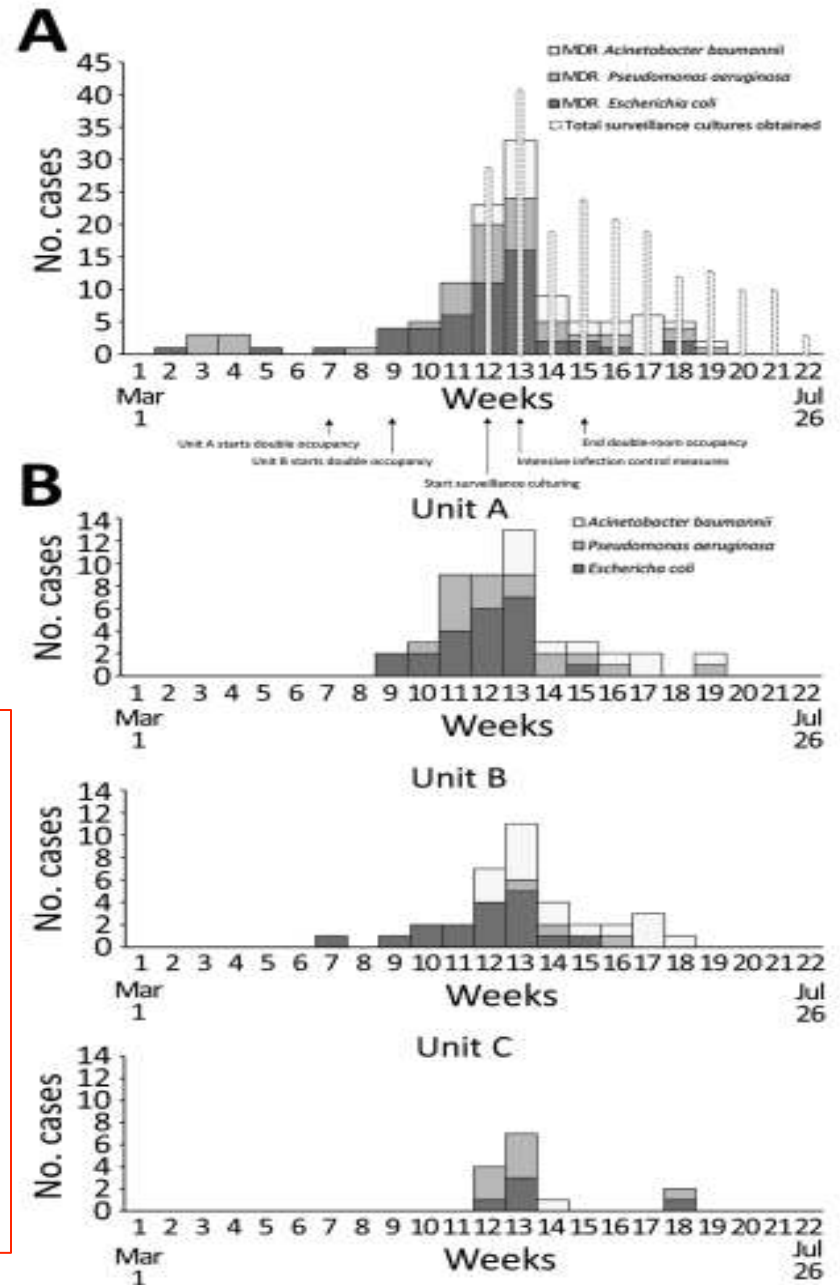
Maryland, USA, tek merkez deneyimi

Mayıs-Haziran 2020

COVID-19 hastalarında MDR-GNB salgınları

Klonal yakınlık PFGE ile gösterildi

2 YBÜ, 1 ara YBÜ (negative basınçlı)



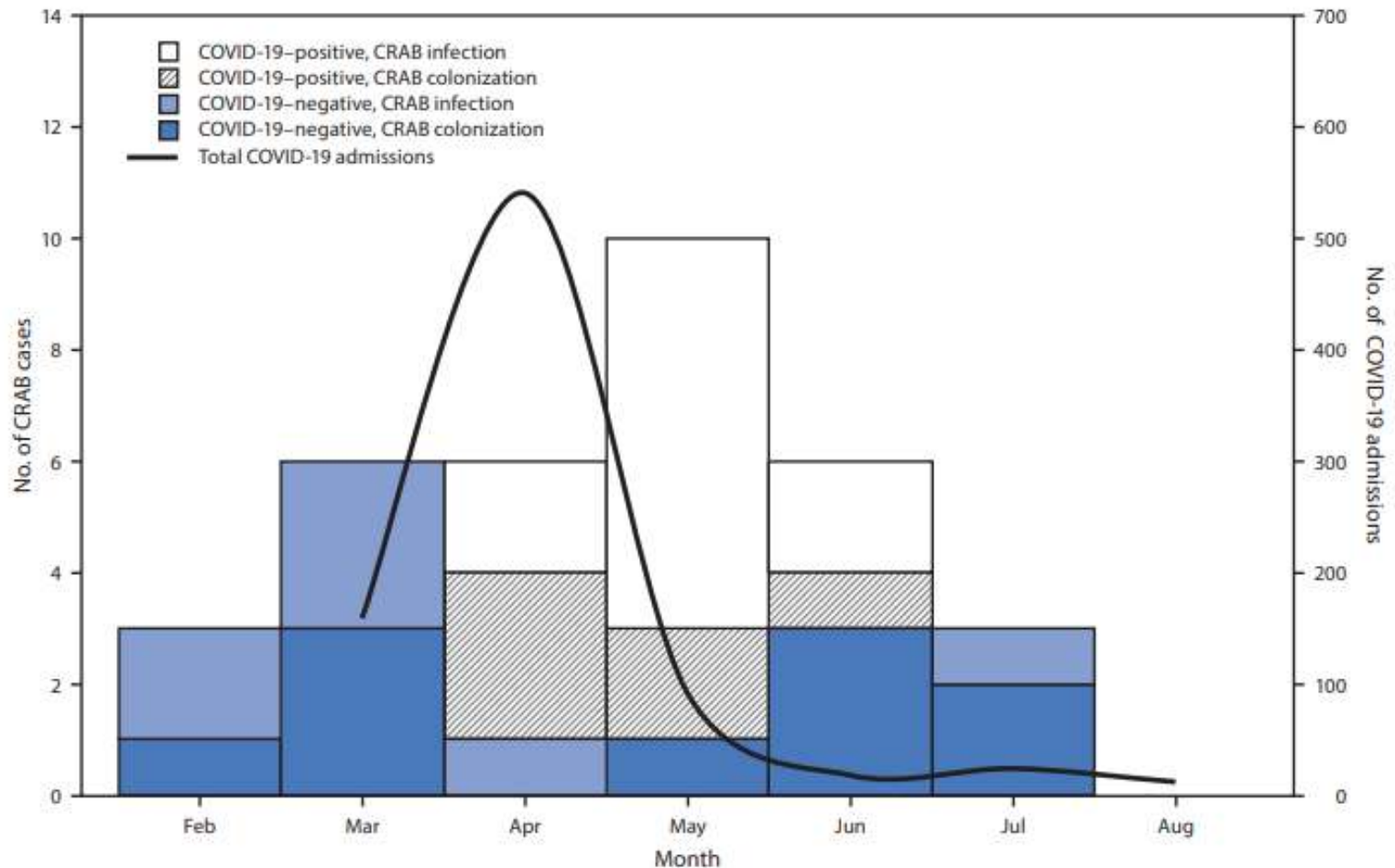
Rapid Spread and Control of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria in COVID-19 Patient Care Units

- Aynı KKE ile birçok hastaya bakım veren sağlık personeli
- Pandemi ile enfeksiyon kontrolünde aksamalar
 - Artan hastane yatışları
 - KKE’da eksiklik
- **İlk dirençli GNB kültürü öncesi 69/71 (%97) hastanın antibiyotik alıyordu**

COVID & Salgınlar

- CDC (ilk aylarda) 20'den fazla antibiyotik dirençli salgın için uyarı yaptı, müdahale etti
- Antibiyotik dirençli *Acinetobacter* ve *C.auris* dahil kandidaya bağlı salgınlar
- Antibiyotik dirençli bakterilerin yayılımının uzun dönem etkileri bilinmiyor

COVID-19 olguları ile birlikte artan antibiyotik dirençli enfeksiyonlar



Candida auris Outbreak in a COVID-19 Specialty Care Unit — Florida, July–August 2020

Christopher Prestel, MD^{1,2}; Erica Anderson, MPH²; Kaitlin Forsberg, MPH³; Meghan Lyman, MD³; Marie A. de Perio, MD^{4,5}; David Kuhar, MD¹; Kendra Edwards⁶; Maria Rivera, MPH²; Alicia Shugart, MA¹; Maroya Walters, PhD¹; Nychie Q. Dotson, PhD²

- Birden fazla önlük ve eldiven kullanımı
- Alttaki katmanın uzun süreli kullanımı
- Tıbbi ekipman temizlik ve dezenfeksiyonunda aksaklık (mobil bilgisayar)
- El hijyeninde aksamalar
- Çevresel temizlik ve dezenfeksiyonun arttırılarak, KKE'nin kat kat kullanımını sonlandırarak salgının sonlandırılması başarılı

Hastaneye yatan COVID-19 hastaları sekonder enfeksiyona daha mı duyarlı?

- Dirençli bakterilerle enfeksiyon riski yüksek
- COVID-19 ile ilişkili pulmoner aspergilloz (CAPA) olguları
- Pandemi sırasında sadece COVID-19 değil tüm hastaları etkileyen salgınlar (MRSA kan dolaşım enfeksiyonları dahil)

Enfeksiyon kontrol önlemlerinde aksamalar

- Fiziksel mesafenin darlığı, hastaların yakın yerleştirilmesi
- Her hastayla ilgilenen birçok personel olması
- Personelin hastalarla temasını sınırlamak için başka servislerden destek alınamaması
- El hijyeni, eldiven kullanımında uyumun azalması, her hastada önlük değişiminin olmaması
- Oda ve alet temizliği, tıbbi malzemelerin depolanması gibi işlemlerin ünite içindeki personelle yapılması

COVID-19 ile birlikte artan antibiyotik dirençli enfeksiyonlar

- Yatış süresinin uzaması
- Hasta sayısının artması
- Personel kısıtlılığı
- **Antibiyotik kullanımı**
- Enfeksiyon kontrol uygulamalarının aksaması

COVID-19'un hastane enfeksiyonlarına etkisi




| | 2020 Q1 | 2020 Q2 | 2020 Q3 | 2020 Q4 |
|---------------------------------------|---|---|--|--|
| CLABSI |  -11.8% |  27.9% |  46.4% |  47.0% |
| CAUTI |  -21.3% | No Change ¹ |  12.7% |  18.8% |
| VAE |  11.3% |  33.7% |  29.0% |  44.8% |
| SSI: Colon surgery |  -9.1% | No Change ¹ |  -6.9% |  -8.3% |
| SSI: Abdominal hysterectomy |  -16.0% | No Change ¹ | No Change ¹ |  -13.1% |
| Laboratory-identified MRSA bacteremia |  -7.2% |  12.2% |  22.5% |  33.8% |
| Laboratory-identified CDI |  -17.5% |  -10.3% |  -8.8% |  -5.5% |

Figure 1. Changes in the 2020 national healthcare-associated infection (HAI) Standardized Infection Ratios (SIRs) for acute-care hospitals, compared to respective 2019 quarters

Hastanelerde antibiyotik kullanımı

- Başvuru sırasında olan bakteriyel enfeksiyonlarla ilgili veriler kısıtlı ve bu hastaların yönetiminde empirik antibiyotik kullanımı ile ilgili veriler az
- Özellikle klinik durumu ağır olan hastalarda daha yüksek bakteriyel enfeksiyon oranı (nozokomiyal enfeksiyonlar)
- Çoğu rehberlerin şiddetli COVID-19 tedavisinde antibiyotik önerisi var

Clancy and Nguyen, 2020

LETTER TO THE EDITOR

Open Access

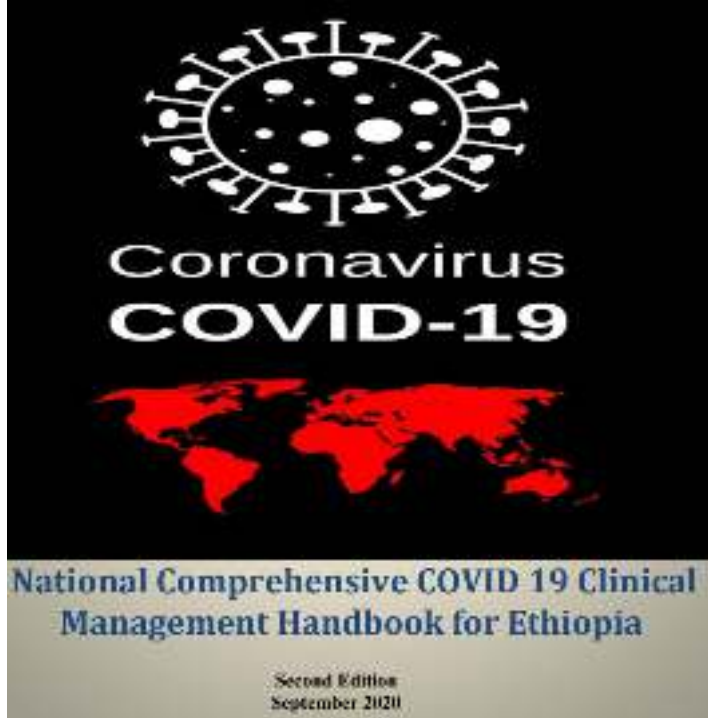
The use of antibiotics in COVID-19 management: a rapid review of national treatment guidelines in 10 African countries



10 Afrika ülkesinin ulusal rehberlerde yer alan ve kullanılan antibiyotikler:

Gana, Kenya, Uganda, Nijerya, Güney Afrika, Zimbabwe, Botswana, Liberya, Etyopya, ve Rwanda.

- Azitromisin, doksisisiklin, klaritromisin, seftriakson, eritromisin, amoksisilin, amoksisilinklavulanik asit, ampisilin, gentamisin, benzilpenisilin, piperasilin/tazobaktam, siprofloksasin, seftazidim, diğerlerinin yanı sıra vankomisin, meropenem ve sefuroksim



Adults:

- In patients with who are critical, hospitalized, immunocompromized
- or previous structural lung disorder: Ceftazidime/Cefepime 2g iv TID +/-Vancomycin 1 gm IV BID
- Meropenem 1g IV q8hours +/- Vancomycin 1g IV q12 hours in critical patients if there is no response with the above alternative or culture and sensitivity result is suggestive
- When patients improve and are able to take PO Amoxicillin-clavulanate (Augmentin) 2 gm PO BID for 7-10 days
 - Other antibiotics can be administered based on the clinical judgment of the clinician

COVID-19'da antibiyotik kullanımı: 10 Afrika ülkesinde ulusal tedavi kılavuzlarının hızlı bir incelemesi

- Zayıf laboratuvar desteđi
- Yetersiz antibiyotik yönetimi
- İnsan ve finansal kaynaklarının eksikliği
- Reçete edenlerin karşıt görüşleri
- Hastane enfeksiyon kontrol programları ve antibiyotik yönetim politikalarının eksikliği



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
HALK SAĞLIĞI
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ

COVID-19
(SARS-CoV2 ENFEKSİYONU)
REHBERİ

(Bilim Kurulu Çalışması)

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
23 MART 2020

Tablo: Olası/Kesin COVID-19 Olgularında Antiviral Tedavi Önerileri

| İlaç Adı | Günlük Erişkin Dozu, Verilme Yolu | Tedavi Süresi (gün) |
|--|--|---------------------|
| Hastahğin Klinik Şiddetine Bakılmaksızın Birincil Tedavi | | |
| Ateşi Olan Kesin Tanılı COVID 19 Olgularında Tedavi | | |
| Oseltamivir tb 75 mg | 2x75 mg, oral | 5 gün |
| + Hidroksiklorokin, 200 mg tablet | 2x400 mg yükleme dozunu takiben, 2x200 mg tablet, oral | 5 gün |
| Pnömonisi olan Olası /Kesin COVID 19 Olgularında Tedavi | | |
| Oseltamivir tb 75 mg | 2x75 mg, oral | 5 gün |
| + Hidroksiklorokin, 200 mg tablet | 2x400 mg yükleme dozunu takiben 2x200mg tablet, oral | 5 gün |
| Hekimin kararına göre; | | |
| Yukarıdakine ilaveten ± Azitromisin ¹ | Birinci Gün 500 mg tablet, oral Takip eden 4 gün 250 mg / gün | 5 gün |
| İlk Tedaviye Yanıt Vermeyen Ağır Seyirli² Olgularda Tedavi | | |
| Favipravir ³ 200 mg tablet | 2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame | 5- 7 gün |



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
HALK SAĞLIĞI
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ

COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU)

ERİŞKİN HASTA TEDAVİSİ

Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması

T.C. Sağlık Bakanlığı
31 Temmuz 2020, Ankara

Komplike olmamış hastalık tablosu olarak değerlendirilir ve:

- » Görevli personel, solunum yolu örneği alınması sırasında COVID-19 enfeksiyonundan korunmak için önerileri kişisel koruyucu ekipmanları (önlük, N95 maske, gözlük/yüz koruyucu, eldiven) kullanarak PCR testi için solunum yolu örneğini alır.
- » Olası vaka hastane dışında izolasyon önerisi ile; eve veya ilgili izolasyon alanlarına gönderilir (ilgili izolasyon alanı, gerektiğinde, il/ilçe Sağlık Müdürlüğü tarafından belirlenir).
 - » Tedavi algoritması doğrultusunda antiviral tedavi başlanır (Tablo 2).
 - » Başlanılan tedavi, hastane eczanesi tarafından verilir.
 - » Muayene ve görüntüleme ile pnömoniye destekler bulgusu olmayan ve hafif hastalık tablosu olan bu hasta grubunda antibiyotik tedavisi önerilmez.
- » Ayaktan hasta takiplerinin yapılması için belirlenen sağlık ekipleri tarafından

Osetamivirin COVID-19 tedavisinde yeri yoktur. Klinik ve laboratuvar bulguları COVID-19 pnömonisiyle uyumlu olan hastalarda, bakteriyel pnömoni düşündürecek diğer semptom ve bulgular olmadıkça ampirik antimikrobik kullanımı önerilmez.




Ampirik antimikrobik başlanmasına karar verilen hastalarda kullanılacak antibiyotik seçimi hastanın klinik durumuna (toplum kökenli pnömoni, sağlık bakımı ilişkili pnömoni, sepsis durumu, komorbiditeler, immünsüpresyon, son 3 ayda sağlık bakımı için başvuru, önceden antibiyotik kullanımı) lokal epidemiyolojik verilere ve tedavi rehberlerine göre yapılır. Antibiyotik tedavisi verilecekse, atipik pnömoniyi de içerecek şekilde (beta-laktam antibiyotik+makrolid veya solunum kinolonu) planlanmalıdır.

Antibiyotiklerin AWaRe Sınıflandırması

- **A**ccess, **W**A**A**ch, **R**E**A**serve
- WHO yerel, ulusal ve küresel antibiyotik yönetim çabalarını desteklemek için bir araç olarak 2017'de geliştirilmiştir
- 2021 güncellemesi, daha önce sınıflandırılmamış ek 78 antibiyotik içerir ve toplamı 258'e çıkardı
- 2019-2023 Planında ülke hedefinde toplam antibiyotik hedefinin en az %60'ının «Access» grubunda olması

Antibiyotiklerin AWaRe Sınıflandırması

- ✓ Sık görülen enfeksiyonların tedavisi
- ✓ Etki spektrumu
- ✓ Direnci arttırma potansiyeli

| | | | |
|-----------------|---|-----|---|
| A ccess |  | 48 | First-line antibiotics Low resistance potential e.g. Amoxicillin, Nitrofurantoin etc. |
| WA tch |  | 110 | Critically important antibiotics High resistance potential e.g. Quinolones, Macrolides etc. |
| RE serve |  | 22 | Antibiotics for MDR organisms 'Last-resort antibiotics' e.g. Polymyxin, Tigecycline etc. |



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Infection and Public Health

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/jiph>



Antibiotics in treatment of COVID-19 complications: a review of frequency, indications, and efficacy



Marie Chedid, Rami Waked*, Elie Haddad, Nabil Chetata, Gebrael Saliba, Jacques Choucair

Department of Infectious Diseases, Hotel Dieu de France, Faculty of Medicine, Saint Joseph University, Beirut, Lebanon

ARTICLE INFO

Article history:

Received 22 May 2020

Received in revised form 30 January 2021

Accepted 2 February 2021

Keywords:

Antibiotic treatment

COVID-19

Coronavirus infection

Pneumonia

Review paper

19 klinik çalışma, 2834 hasta

Hangi antibiyotik, süresi, etkinliği?

Çin (16), ABD (1), Brezilya (1), Danimarka (1)

Yaş: 28-69.5

Kronik hastalık %23.7

Ortalama antibiyotik kullanım oranı %74, antiiviral %56.9

Kullanılan antibiyotikler & tedavi süresi

- **Florokinolon (%56.8) !!!**
- Seftriakson (%39.5)
- Azitromisin (%29.1)
- Antibiyotik süresi 3-17 gün (med. 5 gün)
 - Seftriakson (7 gün, med)
 - Azitromisin (5 gün, med)
 - Meropenem, PIP/TZB (en az 8 gün)

Koenfeksiyon & Sekonder enfeksiyon

- Birlikte %7.6
- Ölenlerde tanıdan 14 gün, sağ kalanlarda 17 gün sonra sekonder enfeksiyon geliyor
- Antibiyotik alanların %17.6'sında koenfeksiyon veya sekonder enfeksiyon
- Sekonder enfeksiyonu olanlarda ve olmayanlarda ölüm oranı %15.4 ve %7.3



Hastalık şiddeti ve mortaliteye göre antibiyotik kullanımı

- Daha şiddetli hastalıkta antibiyotik kullanım oranı ↑
(%80 vs %53)
- Antibiyotik alanların yarısında şiddetli enfeksiyon yok (hafif, orta)
- Ağır ve kritik hastalarda %90 ↑
- Antibiyotik kullanımı daha fazla
 - Semptomların süresi uzun (>10 gün)
 - Ateş süresi >7 gün
 - CRP > 30ng/L
- Antibiyotik tedavisinin mortalite üzerine etkisi yok (4 çalışma)



Review

Antimicrobial Use in COVID-19 Patients in the First Phase of the SARS-CoV-2 Pandemic: A Scoping Review

Wenjuan Cong ^{1,*} , Ak Narayan Poudel ², Nour Alhusein ¹, Hexing Wang ³, Guiqing Yao ² and Helen Lambert ¹ 

- ✓ Pandeminin ilk fazında en sık kullanılan antibiyotikler
- ✓ Antibiyotik reçetelenmesiyle ilgili klinik senaryolar ve
- ✓ Belgelenmiş antibiyotik kullanımının COVID-19'daki tedavi sonuçları üzerindeki etkisi (yatış süresi, taburcu oranları, mortalite oranları)

Hastalığın şiddeti ve antibiyotik yazma oranı

| Illness Severity of COVID-19 Patients | Patient Size <i>n</i> (%) | Mean Antibiotic Prescribing (%) |
|---------------------------------------|---------------------------|---------------------------------|
| Severe and critical patients | 2630 (41.9) | 75.4 |
| Mild and moderate | 3649 (58.1) | 75.1 |
| Total | 6279 (100.0) | 75.2 |

Hastaların %75'ine klinik doğrulama yapılmadan antibiyotik başlanmış

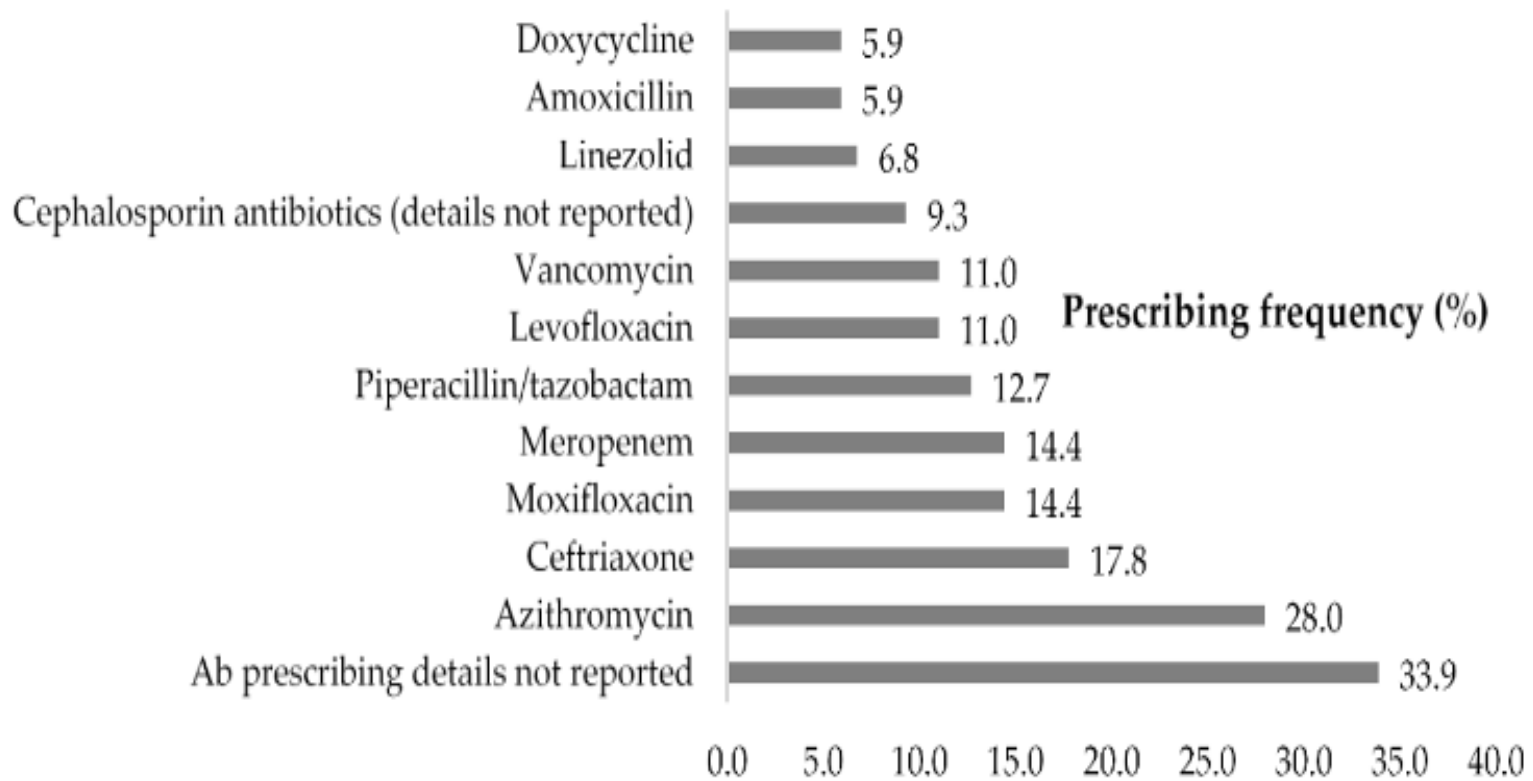
Klinik doğrulama

Hafif-orta %51

Şiddetli-kritik %42

Cong, W. et al. Antibiotics 2021, 10, 745.

Reçete edilen antibiyotikler



Antibiyotik kullanımının COVID-19'daki tedavi sonuçları üzerindeki etkisi

| SN | Category of Antibiotic Prescribing | LOS (Mean Days) | Discharge (Mean%) | Mortality (Mean%) |
|----|-------------------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|
| 1 | All given abs (58 studies) | 12.5 | 76.2 | 26.5 |
| 2 | Majority are given abs (37 studies) | 14.3 | 57.9 | 13.1 |
| 3 | Majority not given abs (11 studies) | 10.3 | 73.2 | 2.3 |

Antibiyotik kullanımının COVID-19'daki tedavi sonuçları üzerindeki etkisi

| Antibiotic Prescribing Justified or Not | LOS (Mean Days) | Discharge (Mean%) | Mortality (Mean%) |
|--|-----------------|-------------------|-------------------|
| A-with clinical justifications" (<i>n</i> = 14) | 9.3 | 80.9 | 9.5 |
| B-without clinical justifications (<i>n</i> = 49) | 12.2 | 69.3 | 13.1 |
| C-not sure (<i>n</i> = 47) | 14.1 | 61.1 | 24.8 |

COVID-19'da antibiyotik reçeteleme

Clinical Microbiology and Infection 27 (2021) 520–531



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com



Systematic review

Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis

7469 çalışma, 30 623 hasta antibiyotik verileri

Antibiyotik reçeteleme prevalansı %74,6 (%95 GA %68,3-80,0)

Antibiyotik reçete yazma çocuklarda yetişkinlere kıyasla daha düşüktü

Antibiyotik reçeteleme, hasta yaşı arttıkça daha fazla

Mekanik ventilasyon gerektiren hastalarda oranı daha yüksekti

31 çalışmadan tahmini bakteriyel koenfeksiyon %8,6

Clinical management of COVID-19

Interim guidance
27 May 2020



World Health
Organization

- Treatment of acute co-infections: For suspected or confirmed mild COVID-19, against the use of antibiotic therapy or prophylaxis. For suspected or confirmed moderate COVID-19, that antibiotics should not be prescribed unless there is clinical suspicion of a bacterial infection.
- ✘ We recommend against antibiotic therapy or prophylaxis for patients with mild COVID-19.

Remark:

Widespread use of antibiotics should be discouraged, as their use may lead to higher bacterial resistance rates, which will impact the burden of disease and deaths in a population during the COVID-19 pandemic and beyond (73, 74).

Akut koenfeksiyonların empirik tedavisinde öneriler

- ✘ Hafif COVID-19 olgularında profilaksi veya tedavi için antibiyotik kullanma
- ✘ Orta şiddette olgularda bakteriyal enfeksiyon için klinik bir şüphe olmadığı takdirde başlanmamalıdır
- ✔ Ağır olgularda klinik karar konak risk faktörleri, lokal epidemiyoloji dikkate alınarak, mümkünse kan kültürleri alındıktan sonra ve ilk 1 saat içinde empirik antibiyotikler başlanmalı



World Health
Organization

Empirik antibiyotik

- Yaşlılar (uzun dönem bakım evi)
- <5 yaş
- Lokal epidemiyoloji, ulusal rehberler
- Toplum/ sağlık hizmeti ile ilişkili
- Hastanede yatmıyorsa «Access» grubundan (amoksisilin)
- Günlük deeskalasyon için değerlendirilmeli
- Kısa süreli olmalı (5-7 gün)



World Health
Organization

COVID-19 rapid guideline: Managing COVID-19

Main editor
NICE

Publishing and version history
16.0 published on 22.11.2021

- (1) COVID-19'u önlemek veya tedavi etmek için antibiyotik kullanmayın
- (2) Antibiyotikleri yalnızca ek bakteriyel enfeksiyonla ilgili güçlü bir klinik şüphe varsa kullanın
- (3) Başvuru sırasında balgam ve kan örnekleri, idrarda antijen testi
- (4) Beş günlük kısa süreli, dikkatli bir antibiyotik tedavisi

Hafif COVID-19

- Antibiyotikler kullanılmamalı

Orta COVID-19

- Antibiyotikler bakteriyal pnömoni için kanıt yoksa kullanılmamalı
- Eğer hastanın P.aeruginosa ve MRSA için risk faktörü yoksa lokal rehberlerde toplum kökenli pnömoni için önerilen empirik antibiyotikler

Şiddetli COVID-19

- Hastada şok tablosu varsa empirik sepsis tedavisini kapsayacak şekilde antibiyotikler

Prokalsitonin antibiyotik yönetiminde fayda sağlar mı?

International Journal of Antimicrobial Agents 56 (2020) 106051



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

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



Short Communication

Procalcitonin levels in COVID-19 patients

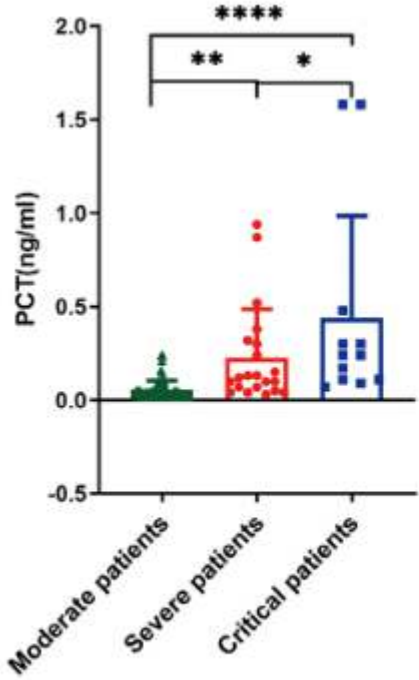
Rui Hu ^{a,b,1}, Chaofei Han ^{c,1}, Shiyao Pei ^{a,b}, Mingzhu Yin ^{a,b,*}, Xiang Chen ^{a,b,*}



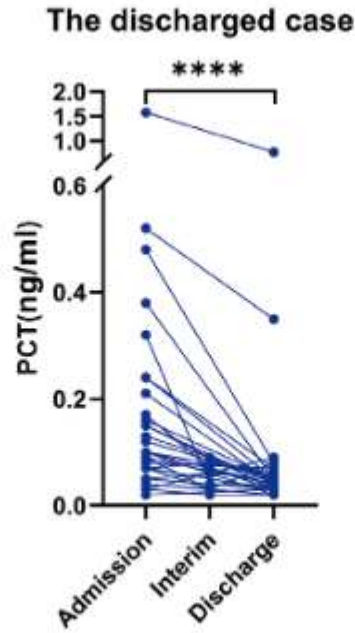
PCT'nin COVID-19'da hastalık şiddetinin bir göstergesi

Ayrıca seri PCT ölçümleri prognozu tahmin etmede faydalı olabilir

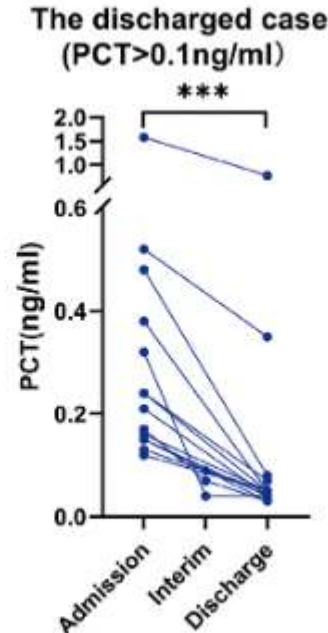
Prokalsitonin antibiyotik yönetiminde fayda sağlar mı?



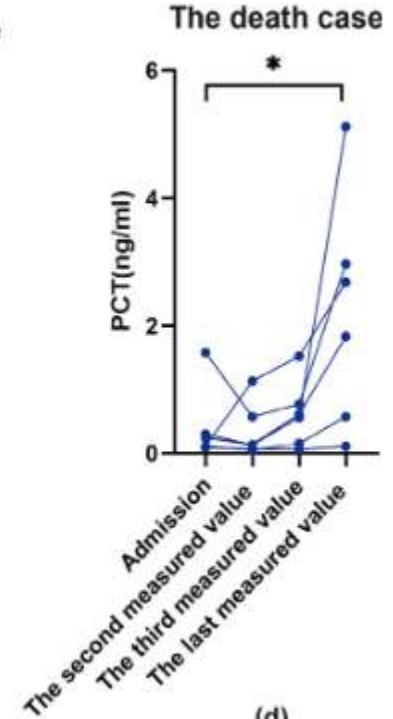
(a)



(b)



(c)



(d)

Şiddetli hastalarda orta dereceli hastalara göre >4 kat fazla

Kritik hastalarda orta dereceli hastalara göre > 8 kat fazla

Taburcu edilen hastalarda iyileşme sırasında PCT seviyeleri ↓

Ancak ölüm vakalarında, hastalık kötüleştikçe serum PCT seviyeleri ↑

COVID-19 & Prokalsitonin

- Bakteriyal pnömoni olmayan hastaların %21'inde prokalsitonin düzeyi yüksek
- COVID-19 hastalarında ARDS dahil olmak üzere bakteriyel olmayan nedenlerle yükselebilir
- Bu hasta grubunda PCT'nin pozitif prediktif değerini sınırlar
- Bununla birlikte, COVID-19 hastalarında negatif bir PCT sonucu, düşük bakteriyel enfeksiyon olasılığı olan hastaları belirlemede antimikrobiyal yönetim ekiplerine bir miktar fayda sağlayabilir
- Bakteriyal enfeksiyonu olasılığının düşük olduğu ilk 48-72 saatlik incelemede antibakteriyellerin erken kesilmesini sağlayabilir

COVID-19 & Prokalsitonin

- Yatışta : Bakteriyel koenfeksiyon riski yüksek olan hastaların erken risk değerlendirmesinde
 - $< 0,25$ ng/mL-bakteriyel koenfeksiyon & olumsuz sonuç için düşük risk
 - $\geq 0,5$ ng/mL- yüksek riskli hastalar, bakteriyel koenfeksiyon olası
- Hastanede yatış sırasında : Sekonder enfeksiyonları ve bakteriyel enfeksiyonun ciddiyetinin ilerlemesi
 - *Hafif hastalığı olan hastaların çoğunda PCT değerleri $< 0,25$ ng/mL ve hatta $< 0,1$ ng/mL idi.*
 - *PCT > 0.25 ng/mL alt solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda bakteriyel enfeksiyon olasılığı ve antibiyotik başlanması önerisi.*

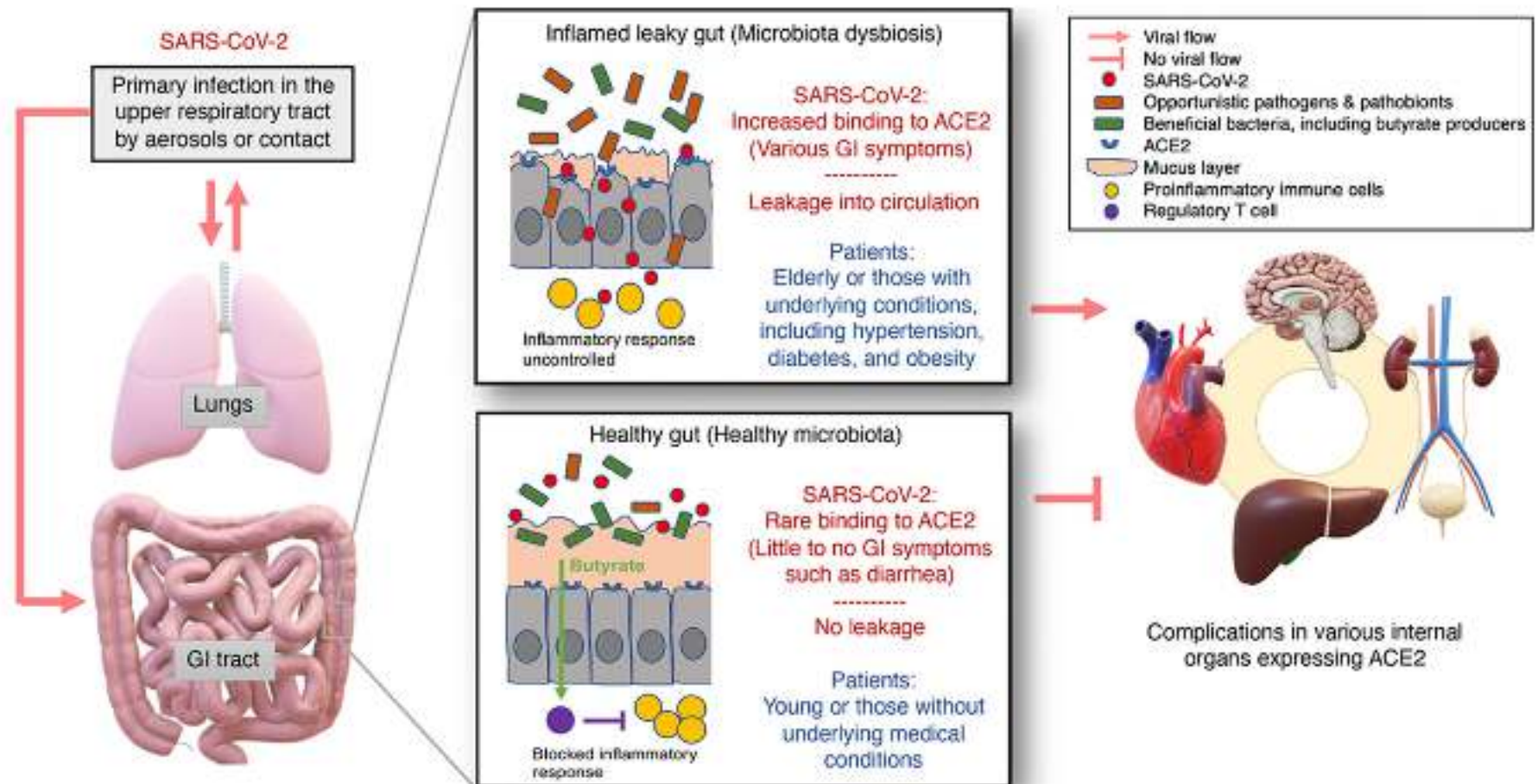
Prokalsitonin kullanımı

NICE rehberi:

- Rutin kullanımı için yeterli kanıt yok
- Prokalsitonin kullanan merkezlerde araştırmalar ve veri toplanması
- Viral ve bakteriyal pnömoniye ayırmak için?
- En uygun sınır değeri de net belli değil



Do an Altered Gut Microbiota and an Associated Leaky Gut Affect COVID-19 Severity?



Do an Altered Gut Microbiota and an Associated Leaky Gut Affect COVID-19 Severity?

Barsak mikrobiyatası değişen hastalarda COVID-19 semptomları daha ağır

Antibiyotiklerin barsak florasını değiştirme riski de düşünüldüğünde antibiyotikler sadece klinik şüphe yüksekse verilmelidir.

Kim HS. 2021. Do an altered gut microbiota and an associated leaky gut affect COVID-19 severity? mBio 12:e03022-20. h

COVID-19 döneminde antibiyotikler

- Çoğunlukla empirik kullanım
- Aşırı iş yükü
 - Uygun kültür örneklerinin alınamaması
 - Laboratuvar çalışmalarının yapılamaması
- COVID-19'un antibiyotik direnci üzerine etkisi?

COVID-19& antibiyotik yönetimi

- Lokal politikaların ve rehberlerin oluşturulması
 - Yeni literatürün sık ve hızlı şekilde değerlendirilerek optimize edilmesi (kısıtlama-yetkilendirme)
- Empirik antibiyotiklerin kullanımı ve deeskalasyonu
- Tanısal testlerin kullanımı (prokalsitonin vs)
- Enfeksiyon kontrol önlemleri

Özetle,

- Koenfeksiyon ve süper enfeksiyon oranı az
- Antibiyotik yükü, uzun süre hastane ve yoğun bakım yatışı ile birlikte antibiyotik direnci için bilinen bir risk faktörü
- AWaRe sınıflaması küresel yaklaşım
- Antibiyotik yönetim stratejileri çözüm olabilir
 - Prospektif denetim ve geribildirim
 - Kısıtlama ve yetkilendirme



Teşekkürler ...