ANKEM Derg 10 (No. 3): 305 - 310 (1996)

ANTİMİKROBİK MALİYET VE KALİTE KONTROLÜ

İlker KANZIK

Antimicrobial cost and quality control.

Hastanelerde antimikrobikler, yıllık toplam ilaç harcamalarının büyük bir kısmını oluşturmaktadır; ABD'inde %20-40 dolaylarında olduğu ileri sürülmektedir (5). Türkiye'de ise bunun %30-60 arasında değiştiği konusunda bildirimler vardır.

Antimikrobikler fiyatlarının yüksek olması, yaygın ve genellikle uygunsuz kullanımları nedeniyle ilaç tüketimiyle ilgili kontrol programlarının ilk hedefi olmaktadır. Ayrıca bu gibi kullanım alışkanlıkları sadece ilaç tedavi maliyetini arttırmakla kalmamakta, maliyeti yüksek advers reaksiyonlara ve bakteri direncinin ortaya çıkmasına da neden olmaktadır.

Antimikrobik seçimini geliştirmek ve antimikrobik maliyetini düşürmek için:

- Etkin bir formüler sistemi kurmak
- Terapötik alternatifler için açık arttırmaya gitmek
- Reçetelemede kısıtlama uygulamak
- İlaç dozajı ve uygulama yollarını kontrol etmek
- Kurum-içi antimikrobik duyarlılığını saptayacak güvenilir bir klinik mikrobiyoloji laboratuvarı kurmak
- Oral antibiyotik kullanımını teşvik etmek
- Kurum-içi ilaç kullanım alışkanlığını değerlendirmek
- Hekimler için rasyonel ve maliyet etkin ilaç kullanımı eğitim programları hazırlamak

gibi çok çeşitli ve optimum ilaç tedavisi için hekimlere destek vermeye yönelik uygun programların planlanması ve uygulanması gerekir. Bu arada unutulmaması gereken önemli diğer bir nokta, verilen tüm sağlık hizmetlerinin kalite güvencesi ile akreditasyonu için gerekli ulusal organizasyonların yapılmasıdır.

Bu çalışmada bir antimikrobik formülerinin oluşturulması ile ilgili sistematik yaklaşımlar tartışılacak ve hasta bakım kalitesini bozmadan ilaç maliyetini minimize edebilecek yöntemler için potansiyel çözümler üzerinde durulacaktır. Metinde kullanılan örnekler 900 yataklı Hartford Hastanesi (Hartford, Connecticut, ABD)'nin uygulamalarından alınmıştır (8).

Modern Hastane Formülerleri belli grup hastalar için optimum tedavi sağlamak amacıyla seçilmiş ilaç listeleri, hekimlik uygulamaları ve terapötik indikasyonları içermektedir. Etkin bir formüler sistemi yüksek kalitede bir hasta bakımını desteklemeli ve ekonomik avantajlar sağlamalıdır. İlk formüler yaklaşımları sadece jenerik substitüsyonu desteklemekteydi. Yeni formülerlerin yapısı ise değiştirilmiş ve

1. Günlük tedavi maliyeti
2. Özel ilaç tedavisi protokolleri
3. Uygun dozlam önerileri

gibi ilaçla ilgili bilgileri de içerecek şekilde genişletilmiştir.

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara.

Dolayısıyla, antimikrobiklerin formüler için değerlendirmeleri yapılırken, aşağıdaki hususlara dikkat edilmelidir:

- Klinik etkinlik
- Toksisite profili
- İn-vitro aktivite
- Farmakokinetik özellikler
- Ekonomik etki.

İdeal olarak bir formüler, infeksiyon tedavisi ve profilaksisi için bir rehber niteliği taşımalıdır. Son yıllarda tedaviye giren antimikrobikler, özellikle antibakteriyel potens ve farmakokinetik özellikler gibi iki önemli alanda geliştirildiklerinden, formüler için ilaç seçimi bu özellikler dikkate alınarak yapılmalı ve mikrobiyoloji laboratuvarında patojenik bakterilere karşı test edilmiş ilaçlar ile formüler uyumlu olmalıdır. Bir antibiyotik formülerinin başarısı kurum-içi antibiyotik duyarlılık raporlarının belli aralıklarla hazırlanarak hekimlere duyurulması konusundaki desteğe de bağlıdır.

Başarılı bir hastane formüleri birçok etkin kaliteyi göstermek zorundadır:

1) Formüler öncelikle iyi organize edilmelidir. Formülerlere ilaçlar, klinik ve farmakolojik faktörlere dayanarak benzer ürün grupları arasından seçilmeli veya belli indikasyonlar için ilk seçenek tedavileri olarak kabul edilmişlerse formülere girmelidirler. Örneğin *Clostridium difficile* toksinine bağlı diyare için metronidazol, vankomisin dahil en maliyet-etkin ilaçtır. Dolayısıyla, bu ilaç formülere girmeli ve bu indikasyon için birincil tedavi olarak listelendirilmelidir.

2) Bir formüler, her ilaçla birlikte diğer gruplandırılmalardan bağımsız uygun kullanım kriterleri de içermelidir. Çünkü ilaç kullanımı değerlendirmeleri (drug use evaluations) ancak önceden saptanmış kriterlere dayanılarak yapılabilir. Nitekim, ABD'inde ilaç kullanımı değerlendirmeleri, Sağlık Hizmetleri Organizasyonlarının Akredidasyonu ile İlgili Ortak Komisyonun önemli yeni bir koşuludur. Diğer taraftan, değerlendirme yalnız kullanımın mutlak uygunluğu açısından değil, tedavinin etkinliği ve toksisitesi de göz önünde bulundurularak yapılmalıdır.

3) Terapötik alternatifler maliyeti kısıtlayan araçlardan biri olarak kabul edilmektedir. Terapötik alternatiflerin sayısı arttıkça ve birbirlerinin yerine kullanılabilirlikleri onaylandıkça, formülerleri çok daha belirgin bir şekilde etkileyecektir. Bu konudaki örnekler, birinci kuşak sefalosporinler (parenteral ve oral), aminoglikozidler, geniş spektrumlu penisilinler ve son olarak ikinci kuşak sefamisin türevleridir.

Terapötik alternatifler uygulamalarının giderek yaygınlaşması American College of Physicians'ı da kendi değerlendirmesini yayınlama konusunda motive etmiştir. Özetle College, terapötik substitüsyonu (jenerik substitüsyondan farklı) etkin bir formüler sistemi ve Eczane ve Tedavi Komiteleri (Pharmacy and Therapeutics Committee) çerçevesinde yürütülmek koşuluyla desteklemektedir (1).

Etkin bir eczane ve tedavi komitesi tarafından yürütülen antimikrobik formülerleri ile hastanelerde antimikrobiklerin optimum kullanımından sorumlu olarak görevlendirilecek multidisipliner yapıdaki bir Antimikrobik İlaçlar Ekibi, Amerikan İnfeksiyöz Hastalıkları Derneği (Infectious Diseases Society of America,

IDSA) tarafından da desteklenmektedir.

IDSA tarafından önerilen antimikrobik ilaçlar ekibi 5 üyeden oluşmaktadır:

1. İnfeksiyöz hastalıklar uzmanı (ekibin lideri)
2. Klinik mikrobiyolog
3. Tıbbi epidemiyolog
4. İnfeksiyon kontrol sorumlusu
5. Klinik eczacı.

Ekibin görevleri:
1. Antimikrobik ilaçları seçmek
2. Eğitim programları hazırlamak
3. İlaçların kullanımını ve direnç profillerini izlemek
4. Uygulanmakta olan reçeteleme alışkanlıklarını gözden geçirmek
5. Gerektiğinde kısıtlama programlarını koordine etmektir.

Her ne kadar ilaç fiyatlarının ucuz olması ile tedavi maliyeti arasında doğrudan bir ilişki olduğu sanılırsa da, maliyeti artıran birçok gizli harcama da söz konusudur. Örneğin hekimler, penisilin ve türevlerini her zaman ucuz ilaçlar olarak kabul etmişler ve bu nedenle bu ilaçları yüksek dozlarda ve sık aralıklarla ve genellikle diğer antimikrobiklerle kombine ederek kullanma alışkanlığı edinmişlerdir. Oysa antimikrobiklerin kombinasyonu veya kısa yarı-ömürlü tek ilaç kullanımı, genellikle daha sık uygulama (hemşirelik ve eczane hizmetlerinde artış), ilaç taşıyıcı sistemlerinin daha sık kullanımı (iğne, şişe ve set giderlerinde artış) ve ilaç düzeylerinin ve organ fonksiyonlarının ölçümü için daha sık laboratuvar testleri gibi önemli gizli maliyet artışlarına neden olmaktadır.

Dolayısıyla, antimikrobiklerin eliminasyon farmakokinetiği ilaç seçim proseslerini önemli ölçüde etkilemektedir. Örneğin Hartford Hastanesinde, 8 saatte bir 1 g i.v. sefazolin uygulamasının (14.60$/gün), 4 saatte bir 3 milyon Ü penisilin G uygulamasından (29.26 $/gün) daha ucuz olduğu saptanmıştır (8).

Hastanelerde antimikrobik tüketiminde tasarruf sağlayabilmenin birinci koşulu Eczane ve Tedavi Komitelerinin antimikrobiklerin kullanımı için uygun dozaj düzeyleri ve aralıklarını içeren özel rehberler hazırlaması ve onaylandığında reçetelerin eczanede otomatik olarak değiştirilebilmesinin sağlanmasıdır. Örneğin, sefalotin ve sefapirin gibi kısa etkili birinci kuşak sefalosporinler yerine uzun-etkili birinci kuşak bir sefalosporin olan sefazolin uygulaması, bu ilaçların mikrobiyolojik aktiviteleri, advers reaksiyonları ve klinik sonuçlarının aynı olması, fakat sadece farmakokinetik özellikleri bakımından farklılık göstermesi nedeniyle maliyet-etkin bir uygulama olarak kabul edilmektedir.

Sefazolinin serum düzeyleri sefalotin ve sefapirinden 4 kez daha yüksektir. Sefazolinin kan düzeylerinin daha yüksek olması ve daha uzun sürmesinin temelinde ise sefazolinin böbreklerden eliminasyon hızının düşük, plazma proteinlerine daha fazla bağlanıyor ve dağılım hacminin daha küçük olması yatmaktadır (7). Sefazolin, sefapirin ve sefalotinin serum yarı-ömürleri sırasıyla 1.8, 0.5 ve 0.5 saattır. Bu farmakokinetik özellikler gözönünde tutulduğunda, sefazolin yarı sıklıkta ve sefalotin ve sefapirinin yarı dozunda uygulanabileceğinden, 4 saatte 1 g sefalotin içeren bir reçete, eczanede 8 saatte 1 g sefazoline otomatik olarak değiştirilmelidir.

Hartford Hastanesi eczanesinde 10 yıldır yapılan bu uygulama sonucunda *Staphylococcus aureus*'a bağlı endokardit ve osteomiyelit gibi derin doku

infeksiyonları dahil birçok durumda klinik sonuçlar ve advers reaksiyonlar açısından bir fark saptanamamıştır (5).

Benzer bir yaklaşım ikinci kuşak sefalosporinler olan sefoksitin ve sefotetan için de olasıdır. Bu antimikrobikler bakterilere karşı benzer mikrobiyolojik aktivite göstermekte, genellikle *Enterobacteriaceae*, Gram pozitif koklar (enterokoklar hariç) ve anaerobları (*Bacteroides fragilis* dahil) inhibe etmektedirler (4). Gerçekten, her ikisi de hastane-dışı intraabdomidal infeksiyonlar ile pelvik ve abdominal cerrahiden sonraki infeksiyonlar için profilaktik olarak çok etkilidirler (3,6). Bu benzerlikler nedeniyle seçim farmakokinetik özelliklerine göre yapılmak durumundadır.

Farmakokinetik çalışmalar, sefotetanın daha yavaş total- vücut ve renal kleransı nedeniyle daha uzun süreli serum ve idrar konsantrasyonları verdiğini göstermektedir (2). Bu durum, sefotetanın ($t_{1/2}$ =176.4±8.6 dak.) serum eliminasyon yarı-ömrünün sefoksitine ($t_{1/2}$ =48.3±2.2 dak.) oranla daha uzun olmasına neden olmaktadır. Serum proteinlerine bağlanma bakımından sefotetan (~ % 85), sefoksitin (~ % 50)'den daha fazla bağlanma göstermekte ise de serbest sefotetan düzeyleri 3 saat sonra bile sefoksitinden daha yüksektir. Örneğin bu ilaçların 2 g i.v. dozundan 12 saat sonra sefoksitin düzeyleri saptanamazken, sefotetanın total ve serbest konsantrasyonları sırasıyla, 10 ve 2 µg/ml olarak devam etmektedir. Sefoksitinin hızlı renal kleransı nedeniyle 6 saatte yaklaşık % 80'i elimine olurken, sefotetanın aynı süredeki eliminasyonu % 60 dolaylarında kalmaktadır.

Bu farmakokinetik veriler doğrultusunda önerilen dozlam sefotetan için 12 saatte bir, sefoksitin için ise 6 saatte bir olacağından, eczanede otomatik değiştirme şöyle yapılmaktadır: 1-2 g sefoksitin yerine 1-2 g sefotetan.

Benzer şekilde, sefamandol ve sefuroksim mikrobiyolojik aktiviteleri bakımından yakın benzerlikler gösterdiklerinden ve sefuroksim ($t_{1/2}$ =3.4 saat) sefamandole ($t_{1/2}$ =0.6 saat) oranla daha uzun bir yarı-ömüre sahip olduğundan 6 saatte 1 g sefamandolün, eczanede otomatik olarak 8 saatte 750 mg sefuroksime değiştirilmesi uygun olacaktır.

Seftriakson ($t_{1/2}$ = ~8 saat) birçok bakımdan tercih edilebilecek farmakokinetik özelliklere sahip olduğundan sefotaksim ($t_{1/2}$ = ~1 saat) ve seftizoksime ($t_{1/2}$ = ~1.4 saat) oranla maliyet-etkin bir alternatif olarak geliştirilmiştir. Seftriaksonun eczaneye maliyeti (~25 $/gün) diğer ikisinden (~7 $/gün) 3 kez daha fazla olması nedeniyle, tedavi maliyetinin diğerlerinden daha ucuz olması için günde 1 g seftriakson dozunun, 8 saatte 1 g sefotaksim veya seftizoksim uygulanmasının yerini alması gerekir.

Bu gibi farmakokinetik değişiklikler sadece *Enterobacteriaceae, Neisseria spp* ve streptokoklar gibi her iki ilaca da eşit duyarlılıkta olan organizmaların tedavisinde ekonomik ve klinik anlam taşımaktadır. Bununla birlikte, metisiline duyarlı stafilokoklar için MIC değerlerinde önemli farklılıklar bulunmaktadır:

Sefotaksim ve seftizoksim	MIC_{90} = ~ 2 - 4 µg/ml
Seftriakson	MIC_{90} = ~ 16 - 32 µg/ml

Bu gibi olgularda, tek doz seftriakson yeterli olmadığından diğer ikisi ile tedavi daha ucuz olmaktadır.

Seftazidimin mikrobiyolojik özellikleriyle farmakokinetik özellikleri birleştirildiğinde 8 saatte bir 1 g dozlamının gereğinden daha yüksek ve sık aralıklı olduğu görülmektedir. Çünkü *Pseudomonas aeruginosa* ve *Enterobacteriaceae*'lerin çoğu sırasıyla 4 µg/ml ve 0.5 µg/ml'den daha az konsantrasyonlarda inhibe edilmektedir. Seftazidimin diğer olumlu özellikleri serum proteinlerine bağlanmasının düşük

olması (<%20) ve vücuttan tümüne yakınının glomerüler filtrasyonla atılmasıdır. Her ne kadar genç sağlıklı gönüllülerde yarı-ömrü yaklaşık 2 saat ise de, bu durum glomerüler filtrasyon hızının azalmasıyla ilintili olarak yaşlanmayla progresif olarak artmaktadır. Bu nedenle, çoğu orta-yaş ve yaşlı hastalarda seftazidimin yarı-ömrü 3-4 saat olarak saptanmaktadır. Dolayısıyla, seftazidim dozajının sadece yaygın (örn. nötropeni) veya lokalize (örn. menenjit) immun yetmezlikli hastalarda 8 saatte 1 g ile kısıtlanması uygun görülmektedir.

Bir antimikrobiğin yalnız total düzeylerinin incelenmesi uygun dozlama aralığının bulunması konusunda kişiyi yanıltabilir. Örneğin, yarı-ömrü yaklaşık 4 saat olan sefonisid, gün boyunca ölçülebilir kan değerleri vermektedir. Ancak serum proteinlerine bağlanma oranının çok yüksek (% 98) olması nedeniyle, herhangi bir andaki mikrobiyolojik olarak aktif kısmı sadece % 2'dir. Ayrıca bu ilacın *S.aureus* için MIC_{90} değeri olan ~8 µg/ml serbest düzeyleri ise sadece 30 dakika kadar sürmektedir. Bu durum, sefonisidin endokardit gibi derin stafilokokal infeksiyonlar için doğru bir seçim olmadığını göstermektedir. Nitekim, sefonisidin stafilokokal endokardit üzerindeki klinik çalışmalar, başarısız olduğu olgu sayısının çokluğu nedeniyle durdurulmuştur.

Birçok eski antibiyotik genellikle hedeflendirildikleri bakterinin duyarlılıklarının çok üstündeki dozlar ve doz aralıklarında uygulanmaktadır. Klindamisin 8 saatte 600 mg ve vankomisin 12 saatte 1 g *B. fragilis* (0.5 µg/ml) ve *S.aureus* (~2 µg/ml) için MIC değerlerinin oldukça üstünde serum düzeyleri sağlamaktadır. Klindamisinin 6 saatte 600 mg, 8 saatte 600 mg veya 8 saatte 900 mg uygulamasının hastalarda hiçbir klinik fark göstermediği saptanmıştır (9).

Metronidazolün her 12 saatte bir i.v. 500 mg uygulanması ile 23 µg/ml doruk serum düzeyleri elde edilmektedir ki, bu *B. fragilis* (~1-2 µg/ml) için MIC değerinin çok üstündedir. Metronidazolün tek bir 400 mg oral dozuyla bile uygulamadan 12 saat sonra i.v. dozuna benzer bir doruk (~17 µg/ml) düzeyi sağlanmaktadır.

Dolayısıyla, renal fonksiyonları normal erişkinlerde klindamisinin 8 saatte 600 mg, vankomisinin 12 saatte 1 g ve metronidazolün 12 saatte bir 500 mg'lık bir doz kısıtlaması politikası klinik olarak güvenli ve maliyet etkin bir uygulama olarak kabul edilmektedir.

Antimikrobiklerin çoğu lineer farmakokinetik gösterir ve bunların yarı-ömürleri farklı dozlamda değişmez. Fakat üreidopenisilinler (azlosilin, mezlosilin, piperasilin) doz-bağımlı farmakokinetik göstermektedir. Bunların yarı-ömürleri, renal kleranslarının hızındaki azalmaya bağlı olarak yüksek dozlarıyla artar. Mezlosilinin yarı-ömrü 3 g i.v. dozundan sonra yaklaşık 0.7 saatten, 5 g i.v. dozundan sonra 1.2 saate kadar değişkenlik gösterdiğinden, ister 4 saatte bir 3 g isterse her 8 saatte bir 5 g uygulansın 24 saatlik AUC'leri birbirine oldukça benzer çıkmaktadır. Bu gözlemden dolayı Eczane ve Tedavi Komitesi mezlosilinin her 4 saatte bir 3 g dozunun otomatik olarak 8 saate bir 5 g'a çevrilmesini önermiştir. Bu uygulamayla hasta başına ortalama 50.98 $ tasarruf sağlanmıştır. Benzer yaklaşım diğer üreiodopenisilinler için de geçerlidir.

Oral antimikrobiklerin ciddi infeksiyonların tedavisinde kullanımıyla ilgili klinik deneyimler sınırlı kalmaktadır. Ancak, bir hasta klinik olarak stabilize olduktan ve oral uygulamayı tolere edebildikten sonra oral antibiyotik tedavisi parenteral antibiyotik uygulamasına karşı en uygun ve maliyet-etkin bir alternatif olmaktadır. Bu konudaki birçok örnekten biri, intravenöz antipsödomonal antibiyotiklerden oral siprofloksasine dönüşümün desteklenmesidir.

Sonuç olarak, hastane antimikrobik formülerlerinin farmakoekonomik açıdan büyük yarar sağladığı açıktır. Ancak formüler oluşturulurken ilaç seçimlerinin rastgele ve sadece ilaçların birim fiyatları dikkate alınarak yapılması sorunu çözmede yeterli olamamakta, ilaçların farmakolojik ve mikrobiyolojik özellikleri başta olmak üzere diğer birçok parametrenin de değerlendirilmesini gerektirmektedir. Bu konudaki başarının ise bir ekip çalışmasıyla ve ekibin tüm üyelerinin kendi uzmanlık alanlarında gösterecekleri üstün performansla birbirine yardımcı olmalarıyla mümkün olabileceği de unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1- Barriere SL: Antimicrobial cost and quality control: Challenges in the 1990s, *Pharmacotherapy 11 (1 Pt 2)*:4S (1991).

2- Carver PL, Nightingale CH, Quintiliani R: Pharmacokinetics and pharmacodynamicof total and unbound cefoxitin andcefotetan in healthy volunteers,*J Antimicrob Chemother 23:* 99 (1989).

3- Konnishi K, Tanno Y,Sakamoto M, Satoh S, Takishima T: Clinical studies on cefotetan (YN-09330), *Chemotherapy 30:* 342 (1982).

4- Kosakai K, Oguti T: Comparison of antibacterial activity of cefotetan (YM-09330) with other cephem antibiotics against clinical isolates,*Chemotherapy 30:* 13 (1982).

5- Mandler HD: Antibiotic choices. Selecting antibiotics for the formulary, *Amer Druggist, Special C.E. Issue:* 11 (1990).

6- Neu HC: Cefoxitin: An overiew of clinical studies in the United States, *Rev Infect Dis 1:* 233 (1979).

7- Quintiliani R, Nightingale CH: Diagnosis and treatment: Drugs five years later: Cefazolin, *Ann Intern Med 89:* 650 (1978).

8- Quintiliani R, Nightingale CH: Antimicrobial and therapeutic decision making: An historical perspective, *Pharmacotherapy 11 (1 Pt 2)*:6 S (1991).

9- Quintiliani R, Nightingale CH, Tilton R: Comparative pharmacokinetics of cefotaxime and ceftizoxime and the role of desacetylcefotaxime in the antibacterial activity of cefotaxime, *Diagn Microbiol Infect Dis 2:* 63 (1984).