

14. ANKEM Kongresi, Bir Konu-İki Görüş 1 oturumu

AYAKTAN PARENTERAL ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

Hasan ÇOLAK¹, Volkan DÜNDAR², Tansu SALMAN³

Ayaktan parenteral antibiyotik tedavisi (APAT), 1990'lı yıllardan sonra hastane yatak kapasitesini zorlayarak salt antibiyotik tedavisi için hastanede yatmak zorunda olan hastaların sorunlarına bir çözüm bulmak amacıyla düşünülmüştür. Durumu stabilleşen, oral ar- dışık tedavisi olmayan ve bu nedenle daha uzun süre hastanede yatması gereken hastaların bazı sorunlarla yüzyüze gelmesi çözüm arayışlarını hızlandırmıştır (3,5). Hastaların daha uzun süre salt bir enjeksiyonluk tedavi için hastanede yatmaları hastalar açısından:

1. Hastanede yattığı süre içinde ev ortamındaki sosyal ve psikolojik dayanışmadan yararlanamamaları önemli bir sorundur. Hastaların büyük bir çoğunluğu aile ortamında sorunlarıyla daha kolay başedebilmekte, yaşama daha sıkı bağlanabilmekte, soyutlanmış bir ortamın endişe ve sıkıntılarını yaşamamaktadır. Evde olma duygusu hastaların sosyal ve ruhsal iyilik halleri açısından son derece önemlidir.

2. Bizzat hastanenin hasta için sorun olduğu durumlar vardır. Hastanın uzun süre hastanede yatması, hastane enfeksiyonlarına yakalanma ve çıkabilecek salgınlardan etkilenme riskini artırmaktadır.

3. Hastanede yatan, ciddi sorunları olan ve ölen hastalar ile onların yakınlarının durumları zaten hastanede yatmaktan dolayı endişeleri olan hastanın depresif duygulanımlarının artmasına ve "derin endişe" belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olabilir.

4. Sağlık güvence sistemlerinden yararlanamayan hastaların hastaneye ödeyecekleri tutar belki de sorunların en önemlisidir. Ülkemizde birçok hastanın hastane masraflarını karşılayamadığı için hastaneden çıkamadığı, senet, taksit, hastaneden kaçma gibi sorunların gündelik yaşamımızın bir parçası haline geldiği de unutulmamalıdır.

Olaya sağlık kuruluşları açısından bakıldığında konunun daha değişik boyutları gündeme gelmektedir:

1. Ülkemizdeki sağlık kuruluşlarının çok önemli kısmı resmî kuruluşlardır. Bilindiği gibi sağlık hizmetleri çok pahalıdır. Doğal olarak, bu denli yüksek meblağlar yatırılarak oluşturulan bu kuruluşların daha çok hastaya hizmet vermesi amaçlanır. Salt parenteral antibiyotik uygulanması amacıyla hastanede kalan ve yatak işgal eden hastalar hem tedavi maliyetlerini artırmakta, hem de yatak sıkıntısının doğmasına neden olmaktadır. Dolayısıyla hem hastaneler kapasitesinin altında hizmet vermekte, hem de hizmet daha pahalı olmaktadır.

2. Özellikle büyük kentlerdeki araştırma ve başvuru hastanelerinde, özel merkezlerde (kanseri tedavi merkezleri vb.) gereksiz yere yatak işgali bir sorundur. Uzak bölgelerden gelip günlerce sıra bekleyen hastalar da bu sorunu ağırlaştırmaktadır. Enfeksiyon hastalığı ve varsa alta yatan hastalığı stabilleşmiş, vital bulguları normale dönmüş osteomyielitli bir hastanın salt 1 glikopeptid antibiyotik alması için 30-60 gün gibi uzun süreler hastanede

1- Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Meşelik, Eskişehir.

2- Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Derince, İzmit.

3- İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul.

kalmamasına ne denli ekonomiktir? Bu durumu irdelersek:

- Doktorların hizmet kapasitesini daraltır,
- Hemşire bakımı yükünü gereksiz yere artırır,
- Yatak işgalini artırarak gerçekçi olmayan bir doluluk oranı yaratır.

Bugün birçok hastanemizde kanser kemoterapisinde benzer bir yöntem uygulanmakta ve sorunlar kısmen aşılabilmektedir. Bu sorun antibiyoterapide de aşılmalıdır.

3. Gereksiz yere uzun süre hastanede kalan hastaların oluşturduğu parasal zarar yine kamunun kurumları arasında pay edilmekte, ama sonuçta kamu kuruluşları tarafından, yani vergi gelirlerinden bu zarar karşılanmaktadır.

4. Özel sağlık sigortası ve genel sağlık sigortası sistemleri Türkiye’de henüz yaygınlaşmamıştır. Özel sağlık güvence sistemleri birey tarafından ödenen primlere göre belli sınırlamalar getirmiştir. Bu nedenle APAT uygulaması özel sağlık sigortalarını Emekli Sandığı, Sosyal Sigortalar Kurumu ve Sağlık ve Sosyal Yardım Fonları kadar etkilememektedir. Oluşturulan bir sistemde yararlar ön planda tutulur. Ancak deneyimler sonucu gerçek değerlendirmeler ortaya çıkacak ve uygulayıp uygulamama durumu kesinlik kazanacaktır.

APAT bir tedavi modelidir. Türkiye’de parenteral antibiyotik tedavisi hastane dışında yaygın olarak uygulanmaktadır. Özellikle polikliniklerden hastaneye yatma indikasyonu olmayan hastalar parenteral kullanılan antibiyotikler reçete edilerek evlerine gönderilmektedir. Ne yazık ki bu tedavilerin önemli bir kısmı uygun olmayan koşullarda yapılmaktadır. Sağlık kabini, sokak arası iğnecileri gibi ehliyetsiz kişiler bu uygulamaları yapmaktadırlar. Bunların istenmeyen sonuçlarıyla her gün karşılaşılmaktadır. APAT için yasal düzenlemeler yapılarak hem antibiyotiklerin kontrolsüz kullanılmaları azaltılabilir, hem de ilaç usulüne uygun olarak uygulanabilir ve istenmeyen etkiler saptanabilir (3,5).

Bu sorunların aşılması veya en azından hafifletilmesi için neler yapılabilir sorusuna henüz tam ve kesin yanıtlar verilmiş değildir. Ancak, APAT ve evde İV antibiyotik tedavisi denemeleri yapılmış ve bazı dikkat çekici sonuçlar alınmıştır.

APAT uygulamasıyla:

1. Hastanın hastanede yatış süresi kısılacak,
2. Hasta, birçok kişi için daha güvenli ve sıcak kabul edilen ev ortamında olacak,
3. Hastane infeksiyonlarından korunmuş olacak,
4. Uygulamanın çıkabilecek komplikasyonlarına müdahale için daha uygun bir ortam sağlanacak. Bu konu Türkiye için ayrı bir önem taşımaktadır. Antibiyotik uygulamaları çoğu kez ehliyetsiz kişilerce yapılmaktadır.
5. Bazı infeksiyon hastalarının tedavi maliyetleri azalacaktır (6,9,12,13).

APAT 3 değişik şekilde uygulanabilir:

1. Ziyaretçi hemşire modeli: Bu modelde 1 hemşire, 1 araç, acil girişim için gerekli araç ve malzemeye gerek vardır. Bu uygulama biçiminde çok nadir de olsa ciddi komplikasyonların giderilmesinde yetersiz kalınabilir.

2. Klinikte uygulama-Uygulama Merkezi: Bu merkez birçok değişik kliniklerin yönlendirdiği hastalara hizmet verecek biçimde düzenlenmelidir. Her klinik için ayrı bir uygulama merkezinin açılması ekonomik olmaz. Bu merkezde 1 hemşire ve acil girişimler için uygun ilaç ve araç desteği olmalıdır. Yetkili hekimlerin kolayca ulaşabildikleri bir yer olmalıdır. İlgili kliniklerin yönlendirdikleri hastalar tedavi saatlerinde merkeze gelerek tedavilerini yaptırabilirler. İstenmeyen ilaç etkilerinin izlenebilmesi ve daha kısa sürede müdahale şansının olması bakımından güvenli bir sistemdir.

3. Kendi kendine uygulama: Evde intravenöz antibiyotik tedavisi (HIVAT) adı verilen bu sistemde hastanın ve yakın çevresinin eğitilmiş olması gerekmektedir.

APAT salt bir kliniğin sorumluluğunda olamaz. Hastayı izleyen ve tedavi eden klinik, hastayı değerlendirerek kararını verebilir. Tedavi planını saptayıp, uygulanacak antibiyotik dozu ve süresi belirlendikten sonra yönlendirme yapılmalıdır. Kararların verilmesinde gerekirse multidisipliner yaklaşım sağlanmalıdır (11,12,13).

Hasta stabilleşmiş ve vital bulguları normalleşmişse APAT için uygundur. İlgili klinik kullanılmak üzere antibiyotik dozu ve süresini saptayarak hastayı APAT merkezine yönlendirir. Örneğin vankomisin, 2 g/gün, 4 hafta biçiminde bir tedavi planı yapabilir. Kaliforniya'da 1993 yılında yapılan bir simpozyumda endokardit, sellülit, menenjit, pnömoni ve kronik akciğer hastalıkları, pelvik iltihabi hastalık, piyelonefrit ve osteomyelit tedavisinde APAT kriterleri saptanmaya çalışılmış ve bir izlenim oluşturulmuştur (10).

APAT birçok infeksiyon hastalığında uygulanabilir. 3247 hastayı içeren bir çalışmada:

Kemik ve eklem infeksiyonları	% 38,
Deri ve eklerinin infeksiyonları	% 22,
Solunum sistemi infeksiyonları	% 13,
Üriner sistem infeksiyonları	% 8
PID	% 3,
Endokardit	% 2,
Bakteriyemi	% 1 oranında saptanmıştır (8).

538 hastanın izlendiği başka bir APAT çalışmasında şu sonuçlar alınmıştır:

Başarı ile tamamlanan tedavi	% 91
Ölüm oranı	1/538
Yetersiz tedavi	3/538
Hastaneye yeniden yatma zorunluluğu	% 7.8

Çalışma bir başka açıdan değerlendirildiğinde ise:

Kötü klinik yanıt	% 3.9
Süperinfeksiyon oranı	3/358
İlaç yan etkisi	% 3.2
Olumsuz sonuçların toplam oranı	% 8.4 olarak saptanmıştır (11).

Araştırma çift kör yapılmadığından tam bir kıyaslama yapmak olanaklı değildir. Ancak, sonuçların kabul edilebilir olduğu da ortadadır.

Hastalıkların belirlenmesinde hekimlerin görüşleri birbirinden farklı olabilir. Zaten bu nedenle APAT programına alınması planlanan hastanın ilgili klinik tarafından belirlenmesi önerilmiştir. Bu uygulamada hekimin bazı endişelerinin olması doğaldır ve hasta için de bazı sorunlar ortaya çıkabilir. Örneğin akut bakteriyel menenjit tanısı almış, tedavide başarılı olunmuş, APAT için karar verilmiş bir hastanın klinik ve laboratuvar kontrolleri hem hasta, hem de hekim için zor olabilir. Hekim belli bir başarıya ulaşmış tedavisinin başarısızlığa dönüşebileceği endişesini taşıyabilir. Bu nedenle bazı koşulları taşıyan hastalar APAT'a aday olabilirler.

Hastaların hastaneden çıkarılabilmesi için, erişkinlerde:

- 24 saatten daha uzun süre ateşsiz olması,
- Klinik düzelmenin olması,
- Özel bir bakıma gereksinim duymaması gerekir.

Çocuklarda:

- Patojen bakterinin belirlenmiş olması,
- Hastanede tedaviye yanıt alınmış olması,
- Özel bir bakıma gereksinim duymaması,
- Komplikasyon olasılığının olmaması gerekir.

Hastanın yakın çevresinin de uygun koşulları taşıması ve APAT uygulamasına destek verebilecek nitelikte olması gerekmektedir:

- İlgili ve uyumlu olmalıdır,
- Uygulama için olanaklı ve yetenekli olmalıdır,
- Evdeki yaşam koşullarının hasta için uygun olması ve evin kabul edilebilir mesafede olması gerekir.
- Her an iletişim kurulabilir olması gerekir (12).

APAT uygulamasının amacı hastaya daha rahat bir ortamda daha ucuz bir tedavi sunmaktır. Ancak, kristalize penisilinde olduğu gibi çok sayıda damar içi uygulama yapılması veya sürekli infüzyon tedavisi yapılması hastayı ve çevresini sıkıntıya sokar. Bu nedenle APAT'ta kullanılacak antibiyotiklerde bazı özellikler aranmalıdır:

- Serum yarıömrünün uzun olması,
- Günlük uygulama sayısının az olması,
- Yan etkilerinin az olması,
- Damar irritasyonu yapmaması gerekir.

APAT için:

- Aminoglikozidlerden gentamisin, amikasin, tobramisin, netilmisin,
- Sefalosporinlerden serum yarıömrü en uzun olan seftriakson,
- Glikopeptidlerden vankomisin ve teikoplanin,
- Metronidazol, klindamisin, imipenem ve meropenem gibi antibiyotikler de kullanılabilir. Günlük uygulama sayısı çok olan antibiyotikler daha çok HIVAT için uygundur.

957 hastalık bir HIVAT programında:

3. kuşak sefalosporinler	341
2. kuşak sefalosporinler	279
Penisilinler	165
Aminoglikozidler	115
Vankomisin	80 hastada uygulanmıştır (13).

Zaman ile antibiyotiğin antimikrobiyal aktivitesi arasındaki ilişki önemlidir. Bunu belirleyen 2 önemli unsur vardır:

1. İlacın bakterisidal aktivite konsantrasyonu,

2. İlacın inhibitör etkisinin sürüp sürmediği. Bunun için ilacın post-antibiyotik etkisi, post-antibiyotik subminimal inhibitör konsantrasyonu ve post antibiyotik lökosit çoğaltıcı etkisinin bilinmesi gerekir. İlacın bu etkileri antibiyotik verildikten sonra bakterinin yeniden çoğalma hızını yavaşlatır. İlacın bu etkisi ne kadar çok ise bakteriyi eradike etme şansı o kadar yüksektir.

APAT için antibiyotiklerin kullanılabilir çözeltiler olarak bozulmadan kalma süreleri de önemlidir. Karbapenemler 4 saat ile en kısa, seftriakson 72 saat ile en uzun dayanıklılık sürelerine sahiptir. Antibiyotiklerin çok önemli bir kısmı 24 saat kadar dayanıklıdır.

Antibiyotiklerin istenmeyen etkilerinin en çok GIS'de görüldüğü saptanmıştır. Daha sonra deri reaksiyonları ve disulfiram benzeri belirtiler görülmektedir. APAT uygulanacak hasta ve çevresi ilaç yan etkileri bakımından mutlaka uyarılmalıdır (4).

Bir HIVAT çalışmasında hiç ölüm olayı görülmemiştir. En önemli yan etki olarak % 25 oranında flebit görülmüştür. Deri döküntüsü % 5, nefrotoksisite % 5 ve lökopeni % 2 oranında görülmüştür. Hastaların % 5-6'sının yeniden hastaneye yatması gerekmiştir (13).

APAT uygulamasının en önemli amaçlarından biri de tedavi maliyetlerini azaltmaktır. Bu nedenle maliyet-yarar ilişkilerinin değişik açılardan değerlendirilmesi gerekmektedir. Her sağlık sisteminde yöntemin analizinin yapılması gerekmektedir. Türkiye'de:

Hasta açısından; eğer hasta sağlık güvence sistemlerinden yararlanmıyorsa doğal olarak hastanın harcaacağı para daha az olacaktır. Emekli Sandığı, SSK ve Bağ-Kur gibi bir güvence sisteminden yararlanıyorsa hastanın ekonomik kayıpları olacaktır. Şöyle ki:

- Hastane tedavisi sona eren hasta ilaç giderlerine belli oranlarda katkıda bulunacaktır.
- Hastaneye veya APAT merkezine ulaşım giderleri hasta tarafından karşılanacaktır.
- APAT uygulama ücreti belirsizdir.

İlgili Sağlık Kurumu açısından; doluluk oranı düşük bir kurumda hastayı erken çıkarmak gelir kaybına neden olacaktır. Yer sıkıntısı olan kurumlar APAT uygulamasından daha çok yarar sağlayacaklardır.

Hastane dışında parenteral antibiyotik tedavisinin, hastalık tedavi maliyetlerini % 68-78 oranında azalttığı belirlenmiştir. 3-6 haftalık bir tedavinin hastanedeki maliyeti 11000 dolar iken APAT uygulamasındaki tutar 4000 dolar olarak hesaplanmıştır. Avrupa'da bazı ülkeler sağlık sistemlerinde yeni kaynaklar yaratma ve daha ucuza daha kaliteli bir hasta bakımı sağlayabilmek amacıyla değişikliklere gitmişlerdir. Belçika, Almanya, Hollanda, İspanya, İsviçre, İngiltere ve ABD'de sağlık hizmetlerinde rekabet ve şeffaflığı artırmak amacıyla reformlar yapmışlardır. Sağlık sigortası sistemlerinin genelde iyi işlediği bu ülkelerde, APAT uygulamaları destek bulmuştur. Birçok sağlık sigortası kumpanyası hastaların yararlanma oranlarının artması ve maliyetin azalması nedeniyle APAT'a ilgi duymuşlardır (1,7).

Kamu açısından; gerekli yasal düzenlemeler yapıldığında hastalıkların tedavisi daha ucuza mal olacaktır.

APAT konusu Türkiye'de ilk kez 1997 yılında destekçi bir firmanın katkılarıyla İstanbul'da ele alınmıştır. Bu toplantıya değişik üniversitelerin tıp fakültelerinden, enfeksiyon hastalıklarıyla ilgili 31 öğretim üyesi katılmış ve aşağıdaki konuları kapsayan bir çalışma raporu yayınlanmıştır. Bu raporda:

1. Hangi enfeksiyonlarda APAT uygulanacağı,
2. Uygulamanın hastanelere getireceği yararlar,
3. APAT'ın nerede uygulanacağı,
4. APAT'ın kimler tarafından yürütüleceği,
5. APAT'ı yürütebilmek için gerekli tıbbi malzeme ve bunların nasıl sağlanacağı,
6. Sağlık güvence sistemlerinin APAT'a tepkilerinin ne olabileceği ve
7. APAT'ın yürütülmesinde bölgesel farklılıklar olabilir mi konuları tartışılmıştır (2).

1997 yılında Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği bünyesinde bir APAT merkezi oluşturulmuştur. Merkezin kuruluşu 2 kez hem tüm kliniklere, hem de acil polikliniğe duyurulmuştur. Merkez kurulurken hekimlerin hemen ulaşabilecekleri bir mesafede olmasına özen gösterilmiştir.

APAT merkezinde:

1. Tam gün çalışan deneyimli bir hemşire,
2. Kayıt defteri,
3. Enjeksiyon ve sıvı takılması için gerekli her tür malzeme,
4. Endotrakeal tüp, ambu, oksijen kaynağı, acil ilaç tepsisi, IV girişim araçları gibi acil girişim gereçleri,
5. Buzdolabı bulundurulmuştur.

Merkeze hastayı ilgili klinik yönlendirmiş ve uygulama ilgili kliniğin önerileri doğrultusunda yapılmıştır.

Merkez'de 6 aylık bir dönem içinde 597 antibiyotik uygulaması yapılmıştır. Bildirilen herhangi bir ilaç yan etkisi olmamıştır. Başka nedenler dışında hastaneye yatan hasta bil-

dirilmemiştir. Sayı bizim kanaatimize göre çok azdır. Bu sayıdaki uygulama için bir merkezin devamlı açık tutulması ekonomik görülmemektedir.

Yeterli bir uygulama olabilseydi sonuçta bazı hastalıkların tedavisi daha ucuza sağlanabilecekti.

Bunun sonuçlarını değerlendirdiğimizde:

1. Kliniklerle işbirliğinin yeterince sağlanamadığı,
2. İlacın elde edilmesinde hasta aleyhine bazı sorunlar olduğu,
3. Hastaneye ulaşımın önemli bir sorun olduğu,
4. Hafta sonu ve bayram tatilleri nedeniyle tedavinin kesintiye uğradığı,
5. Hastanenin uygulamayı ücretlendirmede kararsız kaldığı,
6. Hastaların iğneci, sıhhiye, sağlık kabini ve çeşitli polikliniklerde bu sorunlarını çözmeye çalıştığı saptanmıştır.

Sonuç olarak APAT için:

1. Hastaya, hastalığa ve tedavi prensiplerine multidisipliner bir yaklaşım sağlanmalıdır. APAT'ın bir işbirliği olduğu unutulmamalıdır.
2. Uygun hasta seçilmelidir.
3. Damariçi uygulama cihazları sağlanmalıdır.
4. İstenmeyen bir yan etki oluştuğunda acil girişim koşulları oluşturulmalıdır.
5. İnfeksiyon hastalığı APAT için uygun olmalıdır.

Bu bilgilerin ışığında:

APAT yararlı mıdır?

1. Hasta ve masrafları karşılayan sağlık güvence sistemlerini koruyan yasal düzenlemeler yapılırsa,
2. Hastanenin değil genel olarak ülkenin yararları gözönünde bulundurulursa,
3. Uygulamayla mahalle içlerindeki ehliyetsiz kişilerin parenteral antibiyotik uygulamaları önlenebilecekse,
4. Hasta daha rahat ve ekonomik bir tedavi alabilecekse doğal olarak **yararlıdır**.

APAT zararlı mıdır?

1. Yasal düzenlemelerle çıkar çevreleri korunup, hasta ve hastanın tedavi giderlerini karşılayan kurum zarara uğrattılacaksa,
2. Zaten yanlış kullanılan antibiyotikler daha fazla suistimal edilip, direnç sorunu biraz daha büyüyüp, hastane mikroorganizmaları topluma yayılacaksa,
3. APAT bahanesiyle hastalar izlenmeyecek ve kontrolleri yapılmayarak kaderlerine terk edilecekse,
4. Aracı kurumların kazancı artarken hasta bundan zarar görecektir. elbette **APAT zararlıdır**.

KAYNAKLAR

- 1- van Adrchem JAM: Insurance companies' view on outpatient treatment, *Int J Antimicrob Agents* 5:35 (1995).
- 2- APAT Toplantı Raporu: Prof Dr Kemal Yüce ve Doç Dr Halit Özsüt toplantı sonuçlarını 7 madde olarak kaleme almışlardır, 28 Nisan (1997).
- 3- Balfour JAB, Lamb HM: Ağır enfeksiyonlarda APAT: Seftriaksonun rolü (Türkçe çevirisi). Özgün biçimi: *Dis Manage Health Outcomes* 4:225 (1998).

- 4- Craig WA: Kinetics of antibiotics in relation to effective and convenient outpatient parenteral therapy, *Int J Antimicrob Agents* 5:19 (1995).
- 5- Dagan R: Indications for outpatient treatment with parenteral antibiotics in children, *Int J Antimicrob Agents* 5:23 (1995).
- 6- Hoepelman IM: Outpatient treatment with parenteral antimicrobial agents, *Int J Antimicrob Agents* 5:1 (1995).
- 7- Holthof B: Changing health-care system, *Int J Antimicrob Agents* 5:67 (1995).
- 8- Poretz DM: Outpatient parenteral antibiotic therapy, *Int J Antimicrob Agents* 5:9 (1995).
- 9- Schrijvers G, van der Linden B: Quality, costs and cultural beliefs in outpatients treatment with parenteral antibiotics: a comment, *Int J Antimicrob Agents* 5:45 (1995).
- 10- Tice AD (symposium chairperson): Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy, *Hosp Pract* 28:Suppl2 (1993). (Bu ek 13 konu başlığı taşımaktadır ve tümünden yararlanılmıştır).
- 11- Tice AD: The importance of teamwork for outpatient parenteral antibiotic therapy, *Int J Antimicrob Agents* 5:13 (1995).
- 12- Vinen J: Outpatient parenteral antibiotic therapy, *Rev Contempt Pharmacother* 6:435 (1995).
- 13- Williams DN: Home intravenous antibiotic therapy: indications, patients and antimicrobial agents, *Int J Antimicrob Agents* 5:3 (1995).