

ANTİBİYOTİK TEDAVİSİNDE ÖZEL STRATEJİLER: APAT, ARDIŞIK TEDAVİ

Kenan HIZEL

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANKARA
khizel@gazi.edu.tr

ÖZET

Ayaktan parenteral antibiyotik tedavisi (APAT) son otuz yılda hızla endüstrileşen bir uygulamadır. Bu uygulamayla hastane giderleri azaltılmaya çalışılmakta ve hastanede gelişebilecek risklerden hastayı korumak amaçlanmaktadır. Günümüzde APAT sağlık sigortalarındaki uygulama farklılıkları ve yeni antibiyotiklerin kullanıma girmesiyle oldukça dinamik bir konu haline gelmiştir. Ardışık tedavi de APAT uygulamasındaki amaçlara yönelik olarak parenteral başlanan bir antibiyotiğin ağızdan verilebilecek alternatifleriyle tedavinin sürdürülmesidir. Bu yazıda her iki uygulamanın temelleri açıklanmış, günümüzdeki durumu ve dikkat edilmesi gereken noktalar tartışılmıştır.

Anahtar sözcükler: antibiyotik kullanımı, APAT, ardışık tedavi

SUMMARY

Special Strategies in Antimicrobial Therapy: OPAT, Sequential Therapy

The practice of administering parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in the home or alternate care settings has grown rapidly for 30 years. The aim of OPAT should be to provide better quality of care at lower cost. Although OPAT is widely used, physicians still have some questions about its various aspects. Sequential therapy has been defined as early transition from parenteral to oral antimicrobial therapy, whose aim is similar to OPAT. In this article, the principles of these procedures have been defined and some of the questions most frequently seen in routine practice have been discussed.

Keywords: antibiotic usage, outpatient antibiotic therapy, sequential therapy

Ayaktan parenteral antibiyotik tedavisi (APAT)

APAT, 1970'lerin ortalarında antibiyotik tedavisi gören hastaların hastanede kalış süresini kısaltarak tedavi maliyetini azaltabilmek amacıyla ortaya konulmuş bir uygulamadır. Günümüzde hâlâ netlik kazanmamış noktaları olmasına karşın Amerika Birleşik Devletleri gibi gelişmiş ülkelerde milyarlarca dolarlık bir endüstri haline gelmiştir⁽¹²⁾. APAT, parenteral uygulanan bir antibiyotiğin aynı günde olmamak şartıyla en az iki dozunun hastane dışında uygulanması olarak tanımlanır. Bu tanıma göre damar ya da kas içine yapılması gereken antibiyotik hastanede gecelemeksizin ev, doktor ofisi, tıp merkezi, acil servis, rehabilitasyon merkezleri gibi yerlerde uygulanabilir. APAT uygulamasıyla hastanede kalış süresi boyunca verilmesi gereken fazladan personel ve bakım hizmetleri en alt düzeye indirgenilmekte ve tedavisi-

nin hastanede yapılması gereken hastalar için yatak bulma olasılığı artmaktadır⁽¹⁰⁾.

Cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları, osteomyelit, artrit, bursit, bakteremi, infekte protez, karın içi enfeksiyonları ve piyelonefrit APAT'ın kullanıldığı başlıca hastalıklardır⁽¹²⁾. Toplum kökenli pnömoni tedavisinde APAT ve hastanede yatırılarak yapılan tedavi başarı oranları sırasıyla % 83.6 ve % 80.7 olarak bulunmuş, APAT uygulanan hastaların daha memnun kaldığı belirlenmiştir⁽²⁾. Selülit nedeniyle acil servislerde sefazolin uygulanmasındaki tedavisi başarısızlığı % 15 gibi kabul edilebilir bir oranda saptanmıştır⁽⁵⁾. Tedavi ağır olgularda hastanede başlanmakta, klinik yanıt alındıktan ve hastanın durumu istikrarlı duruma geldikten sonra hastane dışında sürdürülmektedir. Protez kalp kapığı, organ yetmezliği gibi hastanın her an kötüleşebileceği durumlarda ise APAT önerilmektedir.

Antibiyotik kullanan hastaların APAT için değerlendirilmesi ve seçimi uygulamada ilk basamaktır (Tablo 1). Öncelikle antibiyotığın parenteral verilmesinin gerekli olup olmadığı sorgulanmalıdır. Ağızdan alınabilecek alternatif bir antibiyotik varlığında APAT gereksizdir. Örneğin klindamisin, doksisisiklin, flukonazol, levofloksasin, linezolid, TMP/SMZ ve vorikonazolun oral biyoyararlanımı % 90 üzerinde olup duyarlı mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyonlarda rahatlıkla kullanılabilir⁽⁴⁾. Düşünülecek diğer bir durum hastanede izlemi gerektiren başka bir hastalığın olup olmadığıdır. Hasta akıl ve fizik kapasite açısından kendine yeterli olmalı, alkol, uyuşturucu gibi ek sorunları bulunmamalıdır. Antibiyotik tedavisi verilecek yer (ev, bakım evi, vb.) temizlik ve ulaşım kolaylığı açısından uygun olmalıdır. Hastanın kaldığı yerde buzdolabı, su, temizlik malzemeleri, telefon gibi asgari koşullar bulunmalıdır. Hasta ya da antibiyotiği uygulayacak kişinin antibiyotiklerin saklanması ve uygulanması konusunda yeterli bilgi ve deneyimi olmalıdır. Gerektiğinde kolaylıkla APAT kararını veren doktor ya da merkeze ulaşılabilir. Hasta ve APAT kararı verenin bu uygulamanın risk ve yararlarının farkında olması önemlidir. Tedaviye başlamadan önce hasta onam formunun doldurulması unutulmamalı, sağlık güvencelerinin bu tedaviyi karşılayıp karşılamadığı sorgulanmalıdır.

Tablo 1: APAT uygulamasına karar verirken düşünülmesi gerekenler.

- Ağızdan alınabilecek bir seçenek var mı ?
- Hastanede izlem gerektiren başka bir hastalık var mı ?
- Hastada tedaviyi aksatabilecek sorunlar var mı ? (fizik kapasitesi, alkol bağımlılığı vb.)
- APAT uygulanacak ortamın koşulları uygun mu ? (temizlik, telefon, ulaşım, vb.)
- Hastaya uygulamanın yarar ve olası riskleri anlatıldı, onam formu alındı mı ?
- Sağlık sigortası APAT uygulamasını karşılıyor mu ?

Çeşitli ülkelerde APAT hizmetini sunan takımlar kurulmuştur. Bu takımlar hasta bakıcı, hemşire, farmakolog ve doktordan oluşmaktadır. Reçeteyi düzenleyen doktor sonuçtan birincil derecede sorumlu olsa da takımda yer almasının gerekli olmadığı belirtilmektedir. Takım

içindeki doktor tedavinin yan etkileri, ilaç toksisitesi, tedavi yetmezliği, infüzyon malzemeleri ve kullanımı hakkında yeterli bilgiye sahip olmalıdır. Hemşire damar içi uygulama ve malzemeleri konusunda deneyimli olmalıdır. Uzman bir hemşirenin APAT uygulaması için yeterli olabileceğini bildiren çalışmalar vardır⁽¹¹⁾. Farmakolog antibiyotiklerin farmakokinetik, farmakodinamiği ve ilaç etkileşimleri hakkındaki bilgileriyle takıma yardımcı olur. Bunun dışında diyetisyen, fizyoterapist ve sosyal hizmetler uzmanı gerektiğinde takıma katılmalıdır. İşin faturalandırma aşamasında gerekli kanun ve yönetmelikleri bilen bir kişi gereklidir. Hasta yan etkiler ve dikkat edilmesi gereken durumlar konularında eğitilmeli, istediği zaman takıma ulaşabilmelidir. Takım üyelerinin görev ve sorumluluklarını, hasta alım ölçütlerini, hasta eğitim materyallerini içeren belgeler olmalıdır. Hasta ziyaret sıklığı, antibiyotik ve infüzyon aletlerinin bakımı, antibiyotik depolama ve hazırlama koşulları, kullanılmış iğne ve diğer malzemelerin atılma yerleri gibi bilgiler hastaya yazılı olarak verilmelidir. Program hasta yanıtı, hasta memnuniyeti, komplikasyonlar ve zorluklar açısından sürekli izlenmelidir.

Damar içi uygulamanın hangi tür kateterle yapılacağı önceden belirlenerek hasta taburcu olmadan hastanede takılmalıdır. Tedavi süresi iki haftadan kısa olacaksa periferik kateterlerin kullanılabilirliği belirtilmektedir. Rehberlerde periferik kateterlerin 72 saatte bir değiştirilmesi gerektiği önerilmekle birlikte temiz ve komplikasyon saptanmayan kateterlerin daha uzun kalabileceği bildirilmektedir⁽¹²⁾. İki haftadan uzun sürecek tedavilerde ise santral kateterlerin kullanılması gerekmektedir.

Ayaktan parenteral tedavide kullanılan antibiyotiklerin başında seftriakson ve glikopeptitler gelmektedir. Antibiyotik seçimi izole edilmiş ya da olası etken ve ilacın farmakokinetik, farmakodinamik özellikleri temelinde yapılmalıdır. Aminoglikozidler konsantrasyona bağlı etkileri ve postantibiyotik etkileri nedeniyle günde bir kez uygulanabilirler. Amfoterisin-B, kaspofungin ve ertapenem günlük dozlar halinde uygulanabilen diğer antibiyotiklere örnek verilebilir. Beta-laktamların zamana bağlı etki-

leri ve postantibiyotik etkilerinin sınırlı olması nedeniyle doz aralıkları daha sık ya da sürekli infüzyon şeklinde olmalıdır. Sefriakson ve vankomisin günde iki kez uygulanabilen antibiyotiklerdir. Yakın gelecekte dalbavansin gibi doz aralığı geniş antibiyotiklerin APAT uygulamasına da gireceği düşünülmektedir⁽¹⁰⁾. Antibiyotiğin saklama koşulları göz önünde tutulması gereken diğer bir unsurdur. Ampisilin, kinopristin/dalfopristin, TMP/SMZ, lipid formüllü amfoterisin ve imipenem oda ısısında sekiz saatten fazla bekletilmemelidir. Sefazolin, sefepim, seftazidim, klindamisin, penisilin ve piperasilitazobaktam infüzyon pompası kullanılacaktır 24 saat oda ısısında durabilir⁽⁴⁾.

Tedavi süresince gelişebilecek ilaç direnci akılda tutulmalı, kullanılan antibiyotiğe göre periyodik olarak tam kan, böbrek, karaciğer fonksiyon testleri ve potasyum değeri bakılmaktadır. Uygulama boyunca en sık karşılaşılan komplikasyonlar cilt döküntüsü ve bulantı olarak bildirilmiştir⁽⁴⁾. Uzun süren beta-laktam ya da vankomisin kullanımında nötropeni gelişebileceği akılda tutulmalıdır. *Clostridium difficile* infeksiyonu hastanede yatan hastalara göre daha seyrek saptanmıştır⁽⁴⁾. Kateter infeksiyonu ve tromboflebit olası komplikasyonlar arasındadır. Penisilin, nafsilin ve vankomisin gibi flebit riski olan antibiyotikler olabildiğince santral venöz venlerden uygulanmalıdır. Damar içi uygulamanın risklerinden kurtulmak için teikoplamin, sefoperazon-sulbaktam gibi kas içine uygulanabilen antibiyotikler uygun hastalarda akla gelmelidir.

Ardışık tedavi

Ardışık tedavi, ağızdan alım ya da sindirim sisteminden emilim sorunu olmayan ve başlangıçtaki parenteral antibiyotik tedavisine yanıt alınarak iyileşmeye başlayan hastada parenteral antibiyotiğin eşit güçte ağızdan alınabilen bir alternatifidir. Ardışık tedavinin amacı hastanede kalış süresini kısaltmak, emboli, flebit, bakteremi gibi damar içi uygulamaların neden olabileceği komplikasyonları önlemek ve tedavi giderlerini azaltmaktır. Damar içi tedavinin oral tedaviden 2-10 kat daha pahalıya geldiği belirtilmektedir⁽³⁾. Ki-

nolonlarla ardışık tedavinin uygulandığı bir yıl süren bir çalışmada oral formların kullanımında % 66 artış olurken damar içi formlarda % 60 azalma gözlenmiş ve bu süre içinde hastane giderlerinde 41,420 dolarlık azalma saptanmıştır⁽⁹⁾.

Rehberlerde ardışık tedaviye geçme ölçütleri; parenteral antibiyotik alan hastada taşikardi olmaksızın ateşin 38°C altına düşmesi, hastanın ağızdan alabilme ve emilim sorunu olmaması ve kullanılacak oral antibiyotiğin parenteral antibiyotiğe eşdeğer olmasıdır (Tablo 2). Ancak yüksek ateşin sürmesinin her zaman kesin ölçüt olarak alınmaması gerektiği bildirilmektedir. Bir çalışmada ateş varlığına karşın olguların % 42.9'unda ağızdan tedaviye geçilmiş ve tedavisi değiştirilenle parenteral tedavisi aynen sürdürülen gruplar arasında ateşin sürekliliği ve sepsis gelişme riski açısından fark bulunmamıştır⁽³⁾.

Tablo 2: Ardışık tedavide damar içi uygulamadan ağızdan uygulamaya geçiş koşulları.

1. Klinik durum
 - a. Ateşin en az 24 saattir 38°C altında olması
 - b. Kanda normal lökosit değerleri
 - c. Açıklanamayan taşikardi (>100 atım/dakika) olmaması
2. Ağızdan alım ve emilim sorunu (bulantı, kusma, ishal, vb.) olmaması
3. Antibiyotiklerin eşdeğer olması

Ardışık tedavide kullanılacak antibiyotiğin ağızdan alındığında biyoyararlanımının iyi ve yarılanma ömrünün uzun olması önerilmektedir. Antibiyotiğin in-vitro duyarlılığı, postantibiyotik etkisi ve farmakokinetiği akılda tutulmalıdır. Antibiyotik reçete edilirken doz, uygulama yolu, uygulama sıklığı ve tedavi süresi baştan belirlenmelidir. Örnek olarak, beta-laktam antibiyotiklerin serum değerlerinin MİK üstünde kaldığı süre önemli olduğundan amoksisilin-klavulanat preparatlarının günde iki yerine üç kez uygulanması daha uygundur. Diğer bir durum gıdalarla olan ilişkidir. Sefuroksim aksetilin biyoyararlanımı gıdalarla artarken sefiksime etkilemez. Sefiksime enteral beslenenlerde emiliminin azaldığı belirtilmiştir⁽⁸⁾. Kinolonlarda oral ve parenteral uygulama açısından

serum konsantrasyonlarında belirgin bir fark olmayıp biyoyararlanımları % 80 üzerindedir. Ancak büyük cerrahi girişimlerin kinolon emilimini azaltabileceği belirtilmektedir. Günümüzde hâlâ pek çok ilaç için emilimini etkileyen faktörler ve diğer ilaçlarla etkileşimleri bilinmediğinden ardışık tedavideki yerleri kesinlik kazanmamıştır.

Ardışık tedavinin en sık kullanıldığı hastalıklar, başta kemik-eklem infeksiyonları olmak üzere sırasıyla solunum, üriner sistem ve yumuşak doku infeksiyonlarıdır⁽³⁾. Çift kör çok merkezli bir çalışmada komplike cilt ve yumuşak doku infeksiyonu olanlarda ardışık moksifloksasinle piperasilin-tazobaktam sonrası amoksisilin-klavulanat tedavisi karşılaştırılmış ve yanıt oranları benzer (% 79 ve % 82) bulunmuştur⁽⁶⁾. Aynı çalışmada istenmeyen etki oranları da benzer saptanmıştır. Önce damar içi, sonrasında ağızdan moksifloksasin ardışık tedavisinin toplum kökenli pnömoni hastalarında seftriakson ve eritromisin kombinasyonu ile eşit etkinlikte olduğu ve daha hızlı klinik yanıt gözlemlendiği bildirilmiştir⁽¹³⁾. Toplum kökenli pnömonili hastalarda yapılan diğer bir çalışmada 1-4 gün süresince damar içi azitromisin ve sonrasında üç gün oral formunun uygulanması, 1-4 gün sefuroksim sonrasında yedi gün sefuroksim aksetil uygulamasıyla benzer etkinlikte bulunmuş ve ardışık azitromisin tedavisinin süre kısalığı açısından üstün olduğu vurgulanmıştır⁽⁷⁾.

Ardışık tedavi uygulamasının önemli bir amacı hastanede kalış süresinin kısaltılmasıdır. Ancak bu durum her zaman gerçekleşmemektedir. Ardışık tedaviye geçilmesine karşın hâlâ hastanede yatmanın başlıca nedenleri olarak başka bir hastalık (% 75.9) varlığı ve hastane dışında hastanın kalacak yeri olmadığı (% 15.6) bildirilmiştir⁽³⁾. Aynı çalışmada hastaların yalnız % 6'sında yanıtın geç alınması nedeniyle hastanede kalış süresinin uzatıldığı belirtilmiştir. İmmün yetmezliklilerde yapılan bir çalışmada ardışık tedaviye geçildikten sonra ortalama dört gün daha hastanede kaldığı, bunların % 74.4'ünün gözlem için olduğu ve bir aylık izlemlerinde % 2.3'ünün infeksiyon nedeniyle yeniden hastaneye başvurduğu saptanmıştır⁽¹⁾.

Sonuç olarak APAT ve ardışık tedavi, hasta memnuniyeti ve bakım kalitesini artırırken bakım giderlerini azaltabilen uygulamalardır. Ancak APAT'ta bilgili ve uyumlu bir takım çalışmasının gerekliliğiyle birlikte ülkemizdeki sağlık sigorta sistemlerinin bu konuya yeterince önem vermesi, uygulamanın yaygınlaşması ve etkili olabilmesi için ön koşuldur. Ardışık tedavide ise doğru hasta seçimi başarı oranını artıran en önemli etkidir.

KAYNAKLAR

1. Boyter AC, Stephen J, Fegan PG, Nathwani D: Why do patients with infection remain in hospital once changed to oral antibiotics? *J Antimicrob Chemother* 1997;39(2):286-8.
2. Carratala J, Fernandez-Sabe N, Ortega L et al: Outpatient care compared with hospitalization for community-acquired pneumonia: A randomized trial in low-risk patients, *Ann Intern Med* 2005;142(3):165-72.
3. Davey P, Nathwani D: Sequential antibiotic therapy: the right patient, the right time and the right outcome, *J Infect* 1998;37(Suppl 1):37-44.
4. DeMaio J: Outpatient parenteral antibiotic therapy, *Infect Med* 2004;21(10):496-504.
5. Donald M, Marlow N, Swinburn E, Wu M: Emergency department management of home intravenous antibiotic therapy for cellulitis, *Emerg Med J* 2005;22(10):715-7.
6. Giordano P, Song J, Pertel P, Herrington J, Kowalsky S: Sequential intravenous/oral moxifloxacin versus intravenous piperacillin-tazobactam followed by oral amoxicillin-clavulanate for the treatment of complicated skin and skin structure infection, *Int J Antimicrob Agents* 2005;26(5):357-65.
7. Kuzman I, Dakovic-Rode O, Oremus M, Banaszak AM: Clinical efficacy and safety of a short regimen of azithromycin sequential therapy vs standard cefuroxime sequential therapy in the treatment of community-acquired pneumonia: an international, randomized, open-label study, *J Chemother* 2005;17(6):636-42.
8. MacGowan AP, Bowker KE: Sequential antimicrobial therapy: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in sequential therapy, *J Infect* 1998; 37(Suppl 1):30-6.
9. Pablos AI, Escobar I, Albinana S, Serrano O, Ferrari JM, Herreros de Tejada A: Evaluation of an antibiotic intravenous to oral sequential therapy program, *Pharmacoeconomol Drug Saf* 2005;14(1):53-9.
10. Sanchez MAG, Sampedro MM, Orbaiz CG, Macazaga JAC, Aramendi EA: About the guidelines for outpatient parenteral antibiotic therapy, *Clin Infect Dis* 2004;39:1730-1.
11. Seaton RA, Bell E, Gourlay Y, Semple L: Nurse-led ma-

- nagement of uncomplicated cellulitis in the community: evaluation of a protocol incorporating intravenous ceftriaxone, *J Antimicrob Chemother* 2005;55(5):764-7.
12. Tice AD, Rehm SJ, Dalovisio JR et al: Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy. IDSA guidelines, *Clin Infect Dis* 2004;38(12):1651-72.
 13. Welte T, Petermann W, Schurmann D et al: Treatment with sequential intravenous or oral moxifloxacin was associated with faster clinical improvement than was standard therapy for hospitalized patients with community-acquired pneumonia who received initial parenteral therapy, *Clin Infect Dis* 2005;41(12):1697-705.