

DOZ - SÜRE - MALİYET İLİŞKİSİ

Feriha ÖZKAN

Dose - duration - cost relationships.

Günümüzde antimikrobik ilaçların sayısı baş döndürücü bir hızla artmaktadır. Öyle ki, hekimler bir ilaca adapte olmadan bir yenisiyle karşılaşmaktadır. Bu hızlı gelişim antibiyotiklerin yaygın ve uygunsuz kullanımına yol açmaktadır(7). Antibiyotikler ülkemizde de en fazla kullanılan ilaçların başında gelmektedir.

ABD'de antimikrobik ilaçların kardiyak ilaçlardan sonra en sık kullanılan ilaç grubu olduğu bildirilmektedir. 1986 yılında ABD'de farmakolojik endüstri için deniz nakliyatı giderleri 27.1 milyar dolar etmektedir. Bu rakam hastaya uygulama aşamasına kadar diğer giderler de eklendiğinde iki katına ulaşmaktadır(2).

ABD'de hastanelerdeki tüm hastaların % 20-40'ına antimikrobiyal ajanlar verilmekte ve bu da tüm ilaç giderlerinin % 25'ini oluşturmaktadır(2).

Antibiyotik kullanımına başlandıktan sonra bu sağaltımın başarılı olup olmadığı izlenmelidir. Bunun için çeşitli parametrelerden yararlanılabilir. Ateş, lökositoz, hastalığa ait klinik belirti ve bulguların gerilemesi veya kaybolması, kültürlerin negatifleşmesi sağaltımın başarılı olduğunu gösterir(1,3).

Gittikçe daha geniş spektrumlu ajanların geliştirilmesi ilaç seçimini güçleştirmektedir. Sağaltım; kişiye, infeksiyonun yerine ve etken bakterilerin özelliklerine göre ayarlanmalıdır(9). Sıklıkla birden fazla antibiyotik etkili olabilmesine karşın seçim; etkinlik, toksisite, hastanın durumu ve maliyet göz önüne alınarak yapılmalıdır. Antimikrobiyal ajanlar profilaktik, ampirik veya spesifik sağaltım için kullanılabilir(9). En önemli amaç patojenik organizmaları azaltmak ya da elimine etmektir. Klinik olarak yanıt alabilmek için ajan, infeksiyon yerine ulaşmak ve o bölgede aktif olmak zorundadır. Bu yüzden en uygun veriliş şeklini seçebilmek için ajanın emilim, dağılım ve atılımıyla ilgili bilgimiz olmalıdır(8).

Uyguladığımız herhangi bir antibiyotik rejiminde doz ve süre klinik yanıtı ve maliyeti etkileyen en önemli faktörlerdendir. Şimdi burada bu faktörleri sırasıyla inceleyip her birisinin klinik yanıtla ilişkisini de ele almaya çalışacağız.

MALİYET

Klinik yanıtın maliyeti genel olarak şu faktörlere bağlıdır:

1- Seçilen antibiyotiklerin fiyatı, veriliş yolu, yan etkilerle ilgili kontrollara gereksinim duyulup duyulmaması

2- Doz

3- Veriliş yolu ve süre.

Maliyet yalnızca ilacın fiyatı değildir. Toplam maliyet ilacın etiket fiyatını, uygulama giderlerini ve kan düzeyi ya da yan etkilerin izlem giderlerini kapsar(6,8). Aynı etken maddeyi içeren değişik preparatların etiket fiyatları arasında farklılıklar görülebilmektedir. Bu durumda bunların biyoyararlıklarının aynı olduğu varsayıldığında daha düşük fiyatlı olan tercih edilmelidir.

Parenteral uygulama sırasında, enjeksiyon için gerekli alkollü pamuk, iğne, enjektör, steril çözücü sıvılar, serum setleri ve infüzyonla verilecek antibiyotikler için kullanılan serum giderleri maliyete eklenmektedir(6). Uygulanan antibiyotiklerin kan düzeylerinin ya da potansiyel toksik etkilerinin kontrolü için yapılacak testler de maliyete eklenir; örneğin, aminoglikozit kullanımı sırasında nefrotoksik etkilerin kontrolü için renal fonksiyon testleri ya da ototoksisite yönünden yapılan odiyogram giderleri.

DOZ

Geleneksel olarak hafif şiddetteki infeksiyonlarda seyrek doz aralıklarıyla düşük dozlar, orta şiddetli infeksiyonlarda normal doz aralıklarıyla normal dozlar ve ağır infeksiyonlarda da sık

doz aralıklarıyla yüksek dozlar önerilmektedir(4,5). Bu geleneksel yaklaşım her zaman en uygun yöntem olmayabilir. Kullanılan antibiyotiğe oldukça duyarlı bir patojen ile oluşmuş ağır bir infeksiyon, seyrek aralıklarla verilen düşük dozlarla bile sağaltılabilir. Ya da bunun tersine hafif şiddetle bir sistemik infeksiyonda etken az duyarlı ise kullanılan antibiyotiğin sık aralıklı yüksek dozları gerekebilir(4).

Antibiyotik sağaltımı sırasında uygun doz ve aralıklarını belirleyebilmek için antibiyotiğin farmakokinetik profili ve etken patojene karşı mikrobiyolojik aktivitesi bilinmelidir. Örneğin, üçüncü kuşak sefalosporinlerden seftriakson sekiz saatlik yarı ömre sahiptir. Çoğu *Enterobacteriaceae* ve *H.influenzae* suşlarını 0.5 mikrogram/ml'lik konsantrasyonlarda inhibe eder. IV yoldan verilen 1 g'lık dozdan sonra yaklaşık 18 saat kadar bu seviyeden yüksek bir serum düzeyi sürer. Günde bir kez şeklindeki dozlar ile bu ilaç, duyarlı organizmaların oluşturduğu menenjit, osteomyelit gibi derin infeksiyonlarda bile başarılı olmaktadır(5). Yine seftriakson yarı ömrü yaklaşık bir saat olan sefotaksim ile karşılaştırıldığında her iki ilaca eşit duyarlılıkta olan mikroorganizmaların sağaltımında daha avantajlıdır. Günde bir kez 1-2 g seftriakson dozuna karşın günde 3 kez 1-2 g'lık sefotaksim uygulaması gerekmektedir. Fakat mikroorganizma duyarlılıklarının farklı olduğu durumlarda olay değişiktir. Örneğin, stafilokokların MIC'ları sefotaksim için 2-4 mikrogram/ml iken seftriakson için 16-32 mikrogram/ml'dir. Bu durumda seftriaksonun stafilokoklara karşı düşük antimikrobiyal aktivitesi nedeniyle her iki ilacın dozu benzer şekilde olacaktır ve seftriaksonun maliyeti daha yüksek olacaktır(5).

Doza bağımlı farmakokinetik özelliklerin avantajı kullanılarak, uygulanan antibiyotiğin doz aralığı da genişletilebilir. Örneğin; mezlosilin'in IV olarak 3 g verildikten sonraki yaklaşık 0.7 saatlik yarı ömrü, 5 g'lık bir IV dozdan sonra 1.2 saate uzar. Buna dayanarak dört saatte bir 3 g şeklinde uygulanan mezlosilin, sekiz saatte bir 5 g şeklinde değiştirilebilir. Bu değişiklik Quintiliani ve arkadaşları(5) tarafından 3 ay süresince 130 hastada uygulanmış ve hasta başına 50.98 dolar ekonomi sağlanmıştır.

Terapötik ve toksik kan düzeyleri arasında geniş bir sınıra olan antimikrobiyal ajanlar erişkinlerde genellikle standart bir dozda önerilir. Bunun tersine terapötik indeksi düşük olan ajanlar ise vücut ağırlığına göre hesaplanır(9). Toksisiteyle ilgili olarak sıklıkla düşük dozlar uygulanır. Renal fonksiyonları yetersiz kişilerde toksik potansiyeli olan antimikrobikler kullanırken belirli aralıklarla plazma düzeyi kontrol edilmelidir.

İnfeksiyonun lokalizasyonu da doz açısından önemlidir. Bazı antibiyotikler lipid solüblüdür ve noniyonik diffüzyon ile membranlardan geçerler. Örneğin, erişkin bakteriyel menenjitlerinde kloramfenikol ve üçüncü kuşak sefalosporinler kan-beyin bariyerini kolay geçerler. Birinci kuşak sefalosporinler ve aminoglikozitler ise yüksek dozda kullanılsa bile yeterli BOS düzeyi elde edilemez. Mutlaka kullanmak gerekiyorsa intratekal uygulama gerekir. Penisilin G, ampisilin gibi ajanlar da kan-beyin bariyerini güç geçtikleri için uygulama dozları yüksek olmalıdır. Devitalize, kemik dokular, osteomyelit ve bakteriyel endokarditeki vejetasyonlar da antimikrobiyal ajanların penetrasyonunun güç olduğu örneklerdir. Bunlarda da yüksek doz ve uzun süreli sağaltım gerekir(7). Bu da maliyeti etkileyen bir faktördür.

Uygun antibiyotik dozunu belirlemede konakçı özellikleri mutlaka göz önüne alınmalıdır(9). Çok yaşlı, yeni doğan, organ disfonksiyonu olanlarda dikkatli davranılmalıdır. Örneğin, immun yetmezliği olanlar genellikle ilaçların daha yüksek konsantrasyonlarına ve daha uzun sürelerine gereksinirler(4).

VERİLİŞ YOLU VE SÜRE

Oral yol genellikle hafif-orta ve hastane dışında sağaltılacak infeksiyonlarda tercih edilir(7). Ağır infeksiyonların oral yol ile sağaltımı yönünden klinik deneyimlerimiz kısıtlıdır. Fakat bu yönde yapılan çalışmalarda başarılı sonuçlar gösterilmiştir. Örneğin, stafilokoksik osteomyelitte sefalekssin, sefradin ve sefadroksilin oral uygulanımından sonra yüksek serum düzeyleri elde edilmiştir. 1 g oral sefradin, sefalekssin veya sefadroksil dozundan sonra aynı dozda IM verilen sefalotin ile sağlanandan yüksek düzeyler elde edilmiştir(4).

Yine ağır infeksiyonu olan fakat klinik olarak stabil hastalarda trimetoprim-sulfametoksazol oral verildiğinde, aynı miktar IV yolla verilerek elde edilen serum konsantrasyonunun % 60-75'ine ulaşabilmektedir. Trimetoprim-sulfametoksazol oral yoldan metronidazol ile birlikte veril-

diğinde üçüncü kuşak sefalosporinler yerine kullanılabilir(4).

Ağır infeksiyonların oral sağaltımında dikkati çeken ajanlardan biri de siprofloksasindir. Geleneksel yöntemlerle parenteral antibiyotikler ile sağaltılamayan bir çok ağır infeksiyonun sağaltımında başarılı olmaktadır. Siprofloksasinin antimikrobiyal aktivite spektrumu aminoglikozitlerden daha geniştir. Böylece hastanın klinik durumu stabilize edildiğinde kombinasyon sağaltımının yerini alabilme potansiyeline sahiptir. Yine bu ajan oral metronidazol ile birlikte çoğu *Enterobacteriaceae*, stafilokok ve anaeroplara da içeren spektrumuyla polimikrobiyal infeksiyonlarda yararlı olabilir. Siprofloksasinin klindamisin ile kombinasyonu da polimikrobiyal infeksiyonlarda başarılı olabilir.

Aynı etken maddeyi içeren preparatların oral veya parenteral formları ile sağaltım maliyeti, farklı olabilmektedir. Örneğin, 2 g kloramfenikolün günlük maliyeti oral yoldan verildiğinde 14,000 TL olduğu halde, parenteral yoldan verildiğinde 59,800 TL'dir. Hastaların çoğunun klinik olarak stabilize edildiği evrede hastanede kalış nedeni yalnızca parenteral antibiyotik sağaltımıdır. Bu kişilerin bir çoğunun sağaltımı oral yola değiştirilerek hastanede kalış süresi kısaltılabilir(5). Bu da maliyeti etkiler. Oral kullanımın kısıtlı olduğu durumlarda diğer yollar tercih edilir. Eğer hasta hipotansif ise, şokta ise ve İM yoldan ilacı iyi absorbe edemiyorsa ya da hemorajik diyatezli ise İV yol gerekir. Sıvı ve elektrolit vermek için damar yolu açık tutulursa İV yolla sağaltım rahat ve uygundur. Mezlosilinde olduğu gibi sık dozaj ve büyük hacimler ya da vankomisininde olduğu gibi doku hasarı ve rahatsızlık, İV kullanımını zorunlu kılar. Bununla birlikte bazı hastalarda damar yolunun diğer amaçlar için gereği ortadan kalktıktan sonra uzun süre daha İV sağaltıma devam edilir(8).

Bir infeksiyon hastalığında seçilen antibiyotik rejimi sağaltımın süresini etkiler. Örneğin, tifoda klasik olarak kloramfenikol ile bir ay sağaltılan hastanın sağaltım süresi ofloksasin ile 14 güne indirilebilir. Ayrıca, seçilen bu rejim, maliyeti direkt olarak da etkileyebilir. Bir aylık kloramfenikol sağaltımı 420,000 TL iken, 14 günlük ofloksasin sağaltımı 388,000 TL'dir.

Antibiyotik sağaltımı çok yönlü düşünmeyi gerektiren oldukça zor bir iştir. En pahalı ilaç, eğer hastanede kalış süresini kısaltıyorsa, ayaktan sağaltımı sağlıyorsa ya da hayat kurtarıyorsa en ekonomik ve mantıklı seçim olabilir. Bunun tersine, en ucuz ilaç da eğer etkili değilse, gereksiz masraf ve ızdıraba ya da eğer toksik ise komplikasyonlara ve ekstra giderlere yol açabilir. Maliyet her zaman etkinlik ve toksisiteden sonra değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

- 1- Akalın E, Baykal M: Antibiyotik tedavisinin temel ilkeleri ve kombinasyon antibiyotik tedavisi, "Akalın E (ed): *Antibiyotikler. Temel Bilgiler ve Klinik Kullanımları*" kitabında s.11, Türk Tabipleri Birliği Yayınları, Ankara (1989).
- 2- Kunin CM: Problems in antibiotic usage "Mandell G L, Douglas R G, Bennet J E (ed): *Principles and Practice of Infectious Disease*, 3. baskı" kitabında s.427, Churchill Livingstone Co, New York (1990).
- 3- Neu H C: New antibiotics: Areas of appropriate use, *J Infect Dis* 155:403 (1987).
- 4- Quintiliani R: Strategies for the cost-effective use of antibiotics, "Gorbach S, Bartlett J G, Blacklow N R (ed): *Infectious Diseases*, I. baskı" kitabında s.348, W B Saunders Co, Philadelphia (1992).
- 5- Quintiliani R, Cooper B W, Nightingale C H: Economic impact of streamlining antibiotic administration, *Am J Med* 82(4A): 391 (1987).
- 6- Sochalski A, Pharm D, Sullman S, Andriole V T: Cost-effectiveness study of cefotetan versus cefoxitin and cefotetan versus combination antibiotic regimens, *Am J Surg* 155(5A):96 (1988).
- 7- Tekeli E: Antibiyotik kullanımının genel prensipleri, "Meço O, Willke A, Balık İ, Kurt H (ed): *Antimikrobiyal Kemoterapi Günleri: Klinik Uygulama ve Yenilikler Simpozyumu*" kitabında s.131, Ankara (1992).
- 8- Wilkowske C J, Hermans P E: General principles of antimicrobial therapy, *Mayo Clin Proc* 62:789 (1987).
- 9- Yüce K: *Antibiyotikler ve Infeksiyon Hastalıklarında Tedavi Prensipleri*, I.baskı, İzmir (1988).