



ANTİBİYOTİK İLİŞKİLİ ADVERS OLAYLARDA RİSK FAKTÖRLERİ VE İLACA AİT KISA ÜRÜN BİLGİSİ İLE KİYASLAMA

Dr. Orçun Soysal

Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi

GİRİŞ VE AMAÇ

- Antibiyotikler, güvenli sayılabilecek ilaçlar olarak değerlendirilmesine rağmen, hayatı tehdit edici advers etkilere neden olabilirler.
- Advers etkiler önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmakla birlikte hastanede yatış süresini uzatıp, sağlık giderlerinin artmasına da yol açmaktadır.
- Advers etkilerin öngörülebilmesi hem sağlık giderlerini azaltarak farmako-ekonomiye katkı sağlamak hem de hasta morbidite ve mortalitesini azaltmak açısından önem arz etmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

- 1 Ocak 2019 ve 31 Aralık 2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji servisinde yatırılıp oral veya intravenöz antibiyotik tedavisi alan hastalar değerlendirilmiştir.
- Prospektif kohort çalışması olarak tasarlanmıştır.
- Yatırılıp antibiyotik tedavisi almayan hastalar ve 18 yaş altı hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

- Belirlenen tarihler arasında yatan hastalara uygulanan ilk antibiyotik dozundan sonra karşılaşılan şüpheli AİO'lar DSÖ-UMC kriterlerine göre değerlendirmeye alınmıştır.
- Bu kriterlere göre 'kesin' ve 'muhtemel' AİO olarak belirlenen hastalar çalışma kapsamında değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya yatırılarak antibiyotik tedavisi başlanan 18 yaş ve üzerindeki 776 hasta dahil edildi.

	Hasta sayısı (n=776)	%
Cinsiyet		
Kadın	345	44,5
Erkek	431	55,5
Yaş		
<40	135	17,4
40-64	311	40,1
≥65	330	42,5
Ort±SS*	58,5± 18,3	
Ortanca (Min-Max)	60 (18-94)	
Antibiyotik Tedavisi Başlangıcında Kullandığı İlaç Sayısı (n=776)		
0 ilaç	273	35,2
1-4 ilaç	341	43,9
≥5 ilaç	162	20,9
Ort±SS	3,7±2,5	
Ortanca (Min-Max)	4 (0-10)	
Ek Hastalık		
Yok	253	32,6
Var	523	67,4
Ek Hastalık Sayısı		
Ek hastalık yok	253	32,6
1 hastalık	197	25,4
2 hastalık	178	22,9
≥3 hastalık	148	19,1
Antibiyotik Maruziyet Günü (gün)		
≤7	288	37,1
8-14	280	36,1
≥15	208	26,8
Ort±SS	14,1±11,1	
Ortanca (Min-Max)	10 (1-46)	

BULGULAR

776 antibiyotik tedavisi alan hastanın 125'inde (%16,1) en az 1 AİO geliştiği görüldü.

	n	%
AİO durumu (n=776)		
Var	125	16,1
Yok	651	83,9
AİO ortaya çıkan hasta sayısı (n=125)		
1 advers olay	105	84,0
2 advers olay	14	11,2
3 advers olay	5	4,0
4 advers olay	1	0,8
AİO sayısı, adet (n=125)		
Ort±SS	1,22± 0,55	
Ortanca (Min-Max)	1 (1-4)	

BULGULAR

AİO'ya yol açan risk faktörlerinin belirlenmesine yönelik tek değişkenli analiz

Özellikler	ADVERS OLAY VAR n=125		ADVERS OLAY YOK n=651		RR (%95 GA)	p
	n	%	n	%		
Cinsiyet						
Erkek	77	17,9	354	82,1	1,3 (0,9-1,8)	0,137
Kadın	48	13,9	297	86,1		
Yaş						
<40	13	9,6	122	90,4	1	
40-64	48	15,4	263	84,6	1,6 (0,9-2,9)	0,099
≥65	64	19,4	266	80,6	2,1 (1,2-3,5)	<0,001
Ort±SS Ortanca (Min-Max)	61,1±16,3 65 (20-90)		58,1±18,6 59 (18-94)		-	0,066
Antibiyotik Maruziyet Günü						
≤7	12	4,2	276	95,8	1	
8-14	33	11,8	247	88,2	2,8 (1,5-5,4)	<0,001
≥15	80	38,5	128	61,5	9,2 (5,2-16,5)	<0,001
Ort±SS Ortanca (Min-Max)	23,8±13,4 19 (5-46)		12,3±9,5 10 (1-45)		-	<0,001
Ek hastalık						
Var	103	19,7	420	80,3	1,14 (1,07-1,20)	<0,001
Yok	22	8,7	231	91,3	1	
Ek hastalık sayısı						
Ek hastalık yok	22	8,7	231	91,3	1	
1 hastalık	21	10,7	176	89,3	1,2 (0,7-2,2)	0,482
2 hastalık	34	19,1	144	80,9	2,2 (1,3-3,6)	0,002
≥3 hastalık	48	32,4	100	67,6	3,7 (2,4-5,9)	<0,001
Antibiyotik Tedavisi Başlangıcında Kullandığı İlaç Sayısı						
0 ilaç	19	7,0	254	93,0	1	
1-4 ilaç	58	17,0	283	83,0	2,4 (1,5-4,0)	<0,001
≥5 ilaç	48	29,6	114	70,4	4,3 (2,6-7,0)	<0,001

BULGULAR

Model 1'e göre advers olaya yol açan risk faktörleri,
Lojistik Regresyon Analizi

RİSK FAKTÖRLERİ	OR _{oddi} (%95 GA)	SH	p
Yaş			
<40	Ref		
40-64	0,9 (0,4-1,9)	0,391	0,785
≥65	0,9 (0,4-2,1)	0,423	0,804
Ek hastalık sayısı			
Ek hastalık yok	Ref		
1 hastalık	1,1 (0,6-2,2)	0,339	0,703
2 hastalık	1,9 (1,1-3,6)	0,313	0,034
≥3 hastalık	4,0 (2,2-7,3)	0,306	<0,001
Antibiyotik Maruziyet Günü			
≤7	Ref	-	
8-14	2,6 (1,3-5,2)	0,354	0,007
≥15	12,3 (6,4-23,6)	0,333	<0,001
Sabit	0,003	0,352	<0,001

Model 2'ye göre advers olaya yol açan risk faktörleri,
Lojistik Regresyon Analizi

RİSK FAKTÖRLERİ	OR _{oddi} (%95 GA)	SH	p
Yaş			
<40	Ref		
40-64	1,0 (0,4-2,0)	0,392	0,870
≥65	0,9 (0,4-2,2)	0,424	0,880
Ek hastalık sayısı			
Ek hastalık yok	Ref		
1 hastalık	1,2 (0,6-2,4)	0,364	0,642
2 hastalık	2,0 (1,0-4,0)	0,364	0,061
≥3 hastalık	4,6 (2,3-9,5)	0,366	<0,001
Antibiyotik Maruziyet Günü	1,08 (1,06-1,10)	0,008	<0,001
Sabit	0,029	0,289	0,029

BULGULAR

Model 3'e göre advers olaya yol açan risk faktörleri,
Lojistik Regresyon Analizi

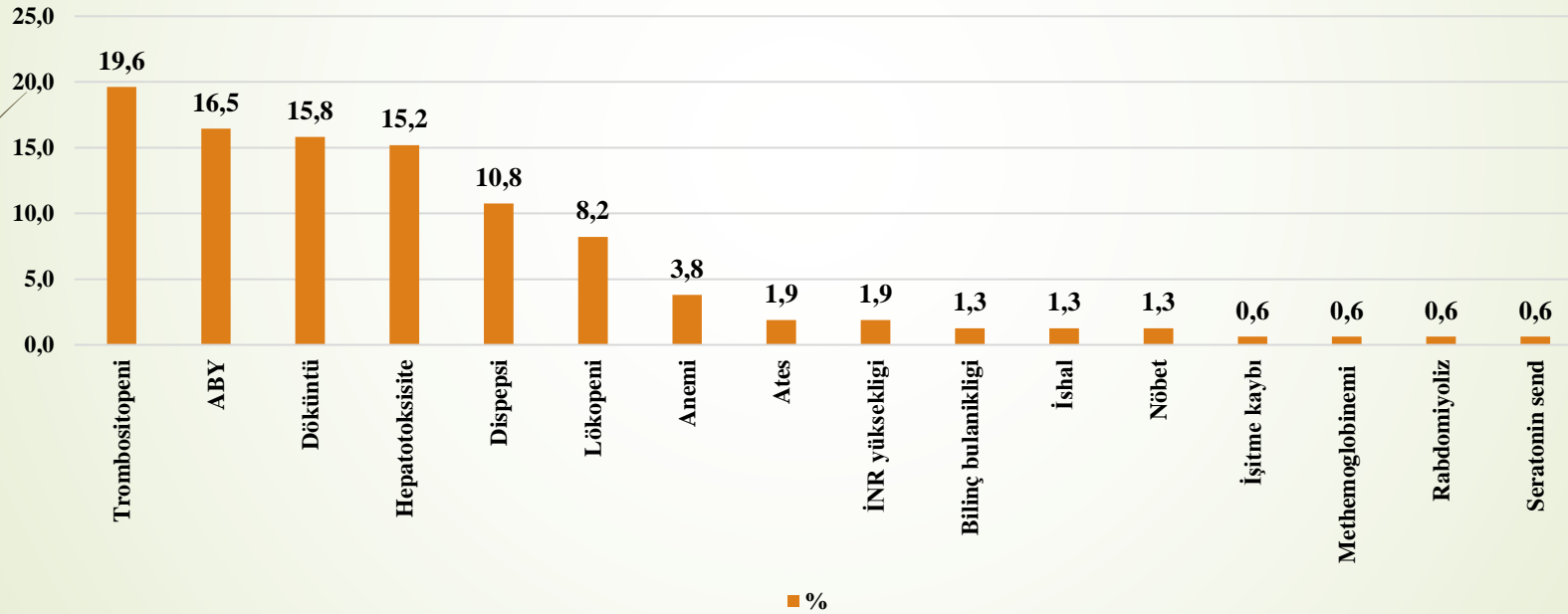
RİSK FAKTÖRLERİ	OR _{adj} (%95 GA)	SH	p
Yaş			
<40	Ref		
40-64	0,8 (0,4-1,7)	0,388	0,605
≥65	0,9 (0,4-1,9)	0,409	0,865
Antibiyotik Tedavisi Başlangıcında Kullandığı İlaç Sayısı			
0 ilaç	Ref		
1-4 ilaç	2,2 (1,2-3,9)	0,293	0,007
≥5 ilaç	4,3 (2,3-8,0)	0,313	<0,001
Antibiyotik Maruziyet Günü			
≤7	Ref		
8-14	2,6 (1,3-5,2)	0,353	0,006
≥15	12,2 (6,3-23,3)	0,332	<0,001
Sabit	0,023	0,360	<0,001

Model 4'e göre advers olaya yol açan risk faktörleri,
Lojistik Regresyon Analizi

RİSK FAKTÖRLERİ	OR _{adj} (%95 GA)	SH	p
Yaş			
<40	Ref		
40-64	0,8 (0,4-1,8)	0,390	0,647
≥65	0,9 (0,4-2,0)	0,409	0,865
Antibiyotik Tedavisi Başlangıcında Kullandığı İlaç Sayısı			
0 ilaç	Ref		
1-4 ilaç	2,2 (1,3-4,0)	0,295	0,006
≥5 ilaç	5,0 (2,7-9,2)	0,313	<0,001
Antibiyotik Maruziyet Günü	1,08 (1,06-1,10)	0,008	<0,001
Sabit	0,023	0,301	<0,001

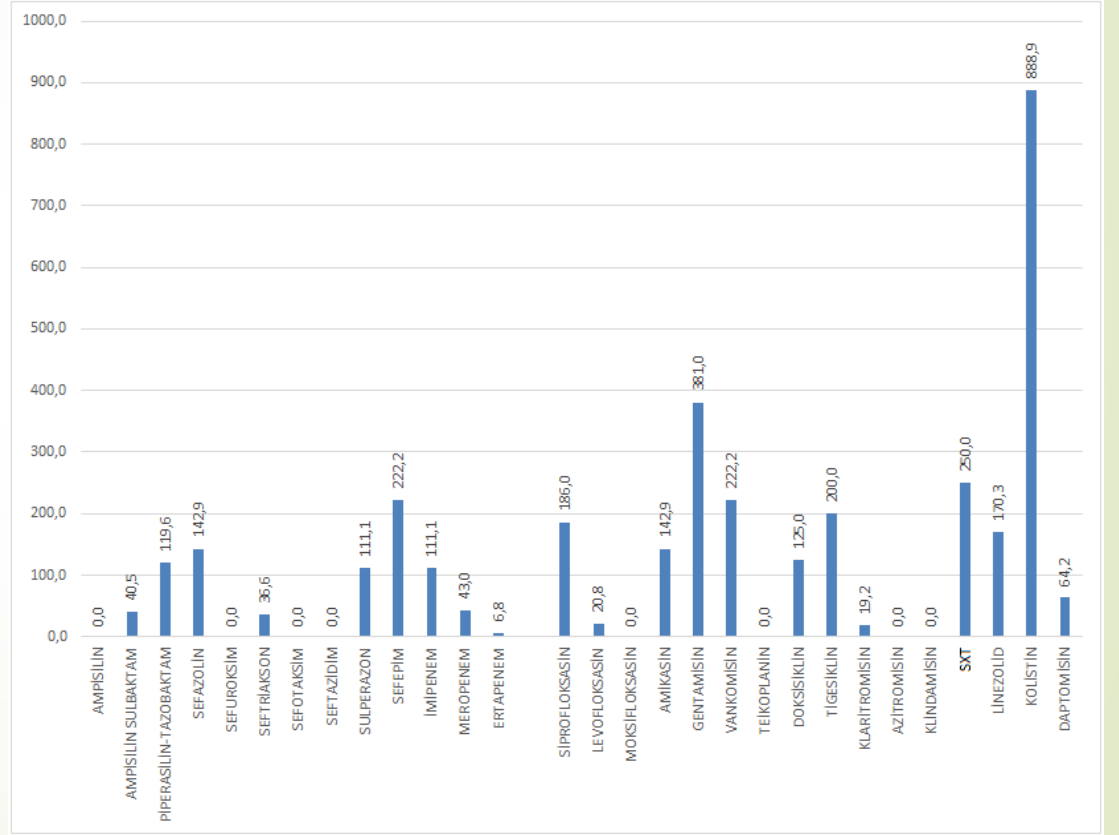
BULGULAR

Çalışmada advers ilaç olayı görülen 125 hastada toplamda 152 advers olay saptandı.



BULGULAR

Antibiyotiklerin kullanım sıklığına göre değerlendirildiğinde en sık advers olaylar sırası ile kolistin (%88), gentamisin (%38), TMP-SMZ (%25), vankomisin (%22) ve sefepim (%22) olarak saptanmıştır.



BULGULAR

Antibiyotik ilişkili advers olayların görülme düzeyi ve KÜB'ünde belirtilen oranlar

Şiddet Açıklama	Antibiyotik	AİO Sayısı	Ab. Kullanan Hasta Sayısı	AİO Görülme Düzeyi Binde	Kısa Ürün Bilgisi Binde	Kısa Ürün Bilgisi*
Trombositopeni	TMP-SMZ	1	32	31,3	<0,1	Çok seyrek
	Linezolid	24	182	131,9	1-10	Yaygın olmayan
	Piperasilin-Tazobaktam	13	301	43,2	10-100	Yaygın
	Sefazolin	1	28	35,7	0,1-1	Seyrek
Hepatotoksisite	TMP-SMZ	4	32	125,0	<0,1	Çok seyrek
	Doksisiklin	2	16	125,0	0,1-1	Seyrek
	İmipenem	1	36	27,8	0,1-1	Seyrek
	Seftriakson	5	273	18,3	0,1-1	Seyrek
	Siprofloksasin	2	43	46,5	1-10	Yaygın olmayan
ABY	Gentamisin	7	21	333,3	10-100	Yaygın
	Kolistin	8	9	888,9	10-100	Yaygın
	Sefazolin	1	28	35,7	0,1-1	Seyrek
	Vankomisin	13	72	180,6	10-100	Yaygın
Lökopeni	TMP-SMZ	1	32	31,3	<0,1	Çok seyrek
	Linezolid	3	182	16,5	1-10	Yaygın olmayan
	Piperasilin-Tazobaktam	10	301	33,2	1-10	Yaygın olmayan
Anemi	TMP-SMZ	1	32	31,3	<0,1	Çok seyrek
	Linezolid	2	182	11,0	Bilinmiyor	Bilinmiyor
	Piperasilin-Tazobaktam	3	301	10,0	10-100	Yaygın
INR Yüksekliği	Sefazolin	2	28	71,4	0,1-1	Seyrek
	Sefaperazon-Sulbaktam	1	18	55,6	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Nöbet	İmipenem	1	36	27,8	1-10	Yaygın olmayan
	Klaritromisin	1	52	19,2	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Bilinç Bulanıklığı	Sefepim	2	9	222,2	Bilinmiyor	Bilinmiyor

*KÜB'te belirtilen sıklık gruplamasına göre: Çok yaygın $\geq 1/10$, Yaygın $1/100 - 1/10$, Yaygın olmayan $1/1.000 - 1/100$, Seyrek $1/10.000 - 1/1.000$, Çok seyrek $< 1/10.000$, Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

TARTIŐMA VE SONUÇ

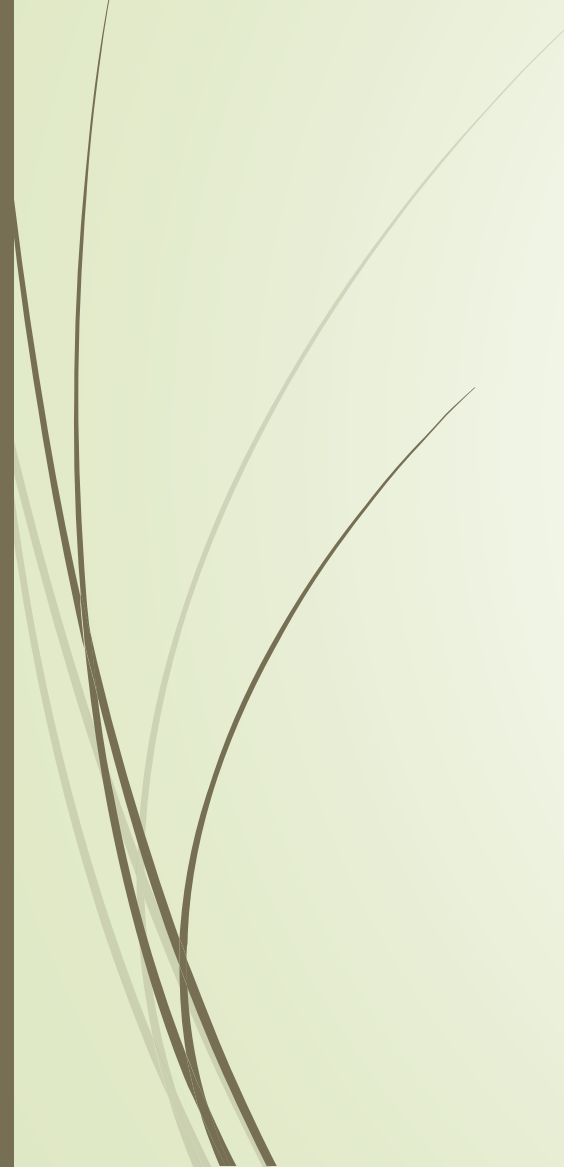
- TMP-SMZ ilişkili trombositopeni, lökopeni, anemi ve hepatotoksisite,
- Kolistin, gentamisin, vankomisin ilişkili nefrotoksisite,
- Linezolid ilişkili trombositopeni,
- Piperasilin-tazobaktam ilişkili lökopeni,
- Sefazolin ilişkili INR elevasyonu,
- Sefepim ilişkili nörotoksisite K B oranlarına göre yüksek saptanmıştır.

TARTIŐMA VE SONUÇ

- Çalışmamız gösteriyor ki, akılcı antibiyotik kullanımını, sadece direnç gelişiminin önlenmesi için değil, ciddi sıkıntılara yol açabilecek advers olay sıklığının azaltılması için de önemlidir.
- Hastanın ek hastalık sayısı ve tedavi öncesinde kullandığı ilaç sayısı değiştirilemeyen parametrelerdir. Ancak bu parametreler, başlanacak tedavi ile karşılaşılabilecek advers olaylar açısından daha dikkatli karar verilmesinde yardımcı olacaktır.
- Majör risk faktörü olarak saptanan antibiyotik maruziyet günü ise tamamen klinisyenin kararı olması nedeni ile ekstra önem taşımaktadır. Tedavi sürelerinin mümkün olan en kısa sürede kesilmesi advers olay sıklığını azaltacaktır.

TARTIŐMA VE SONUÇ

- Çalışmamız, antibiyotik ilişkili advers olayların irdelendiği kısıtlı sayıdaki dünya literatürüne katkı sağlamaktadır.
- Ancak yine de antibiyotik sayılarının homojen dağıldığı ve placebo grubu ile karşılaştırıldığı ve daha çok sayıda hasta sayısı ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.



Teşekkürler.