

RESEARCH ARTICLE / ARAŞTIRMA

DOI: 10.4274/mjima.galenos.2023.2023.16

Mediterr J Infect Microb Antimicrob 2023;12:16

EriŐim: <http://dx.doi.org/10.4274/mjima.galenos.2023.2023.16>



Safety, Efficacy and Direct/Indirect Cost Analysis of an Outpatient Antimicrobial Therapy Unit: A Prospective Cohort Study from Turkey

Ayaktan Antimikrobiyal Tedavi Ünitesinin Güvenlik, Etkinlik ve Direkt/İndirekt Maliyet Analizi: Türkiye'den Prospektif Kohort Çalışması

© Bahadır Orkun ÖZBAY¹, © Aliye BAŐTUĐ², © Ergün ÖKSÜZ³, © Hürrem BODUR²

¹Ministry of Health, Tokat State Hospital, Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Tokat, Turkey

²University of Health Sciences Turkey, Gülhane Faculty of Medicine, Ankara City Hospital, Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara, Turkey

³BaŐkent University Faculty of Medicine, Department of Family Medicine, Ankara, Turkey

Giriş

- Günümüzde, çok ilaca dirençli mikroorganizmaların sebep olduğu enfeksiyonların artması, geniş spektrumlu parenteral antimikrobiyal ilaçların kullanımını arttırmıştır¹
- Bu durum, hastaların antimikrobiyal tedavi alabilmeleri için hastaneye yatışını gerektirebilmektedir

¹Hawser SP, Bouchillon SK, Hoban DJ, Badal RE. In vitro susceptibilities of aerobic and facultative anaerobic Gram-negative bacilli from patients with intra-abdominal infections worldwide from 2005-2007: results from the SMART study. International journal of antimicrobial agents. 2009;34:585-8.

Giriş

- Özellikle hastaneye yatışı gerekmeyen stabil hastaların parenteral tedavisi için Ayaktan Parenteral Antimikrobiyal Tedavi (APAT), güvenli ve etkili bir alternatif oluşturabilir

Giriş

- APAT dünyada 40 yılı aşkın süredir kullanılmaktadır¹
- Amerika Birleşik Devletlerinde yılda yaklaşık 250.000 kişi APAT ile tedavi olmaktadır²
- Dünya'da, APAT kullanımının popülaritesi giderek artsa da Türkiye'de yeterince geniş kullanım alanı bulamamıştır

¹Rucker RW, Harrison GM. Outpatient intravenous medications in the management of cystic fibrosis. Pediatrics. 1974;54:358-60.

²Muldoon EG, Snyderman DR, Penland EC, Allison GM. Are we ready for an outpatient parenteral antimicrobial therapy bundle? A critical appraisal of the evidence. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2013;57:419-24.

Giriş

PEDIATRICS®

OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

**İlk tanımlanma:
1974**

Experience and Reason-Briefly Recorded

Outpatient Intravenous Medications in the Management of Cystic Fibrosis

Ralph W. Rucker and Gunyon M. Harrison

Pediatrics September 1974, 54 (3) 358-360;

The use of an indwelling intravenous infusion set for the home administration of potent antibiotics has been quite successful in the therapy of the chronic bronchopulmonary infection associated with cystic fibrosis. Gentamicin and colistimethate have been used extensively for sensitive strains of mucoid and nonmucoid Pseudomonas organisms. The convenience, patient acceptability, lack of complications, prevention of hospitalizations and effectiveness entitles this mode of therapy to a place of importance in the management of this complication of cystic fibrosis.

Kistik fibrozisli hasta
Gentamisin kolistin

EV MODELİ



Table 1. Models of Care

Model	Infusion Location	Who Performs Administration	Patient Training Location	Nursing Location	Comments	Advantages	Disadvantages
Home	Home	Self/Caregiver	Home	Home ^a	<i>Home Infusion:</i> Weekly home nursing visits for supplies, line care, labs ^b	Patient convenience; regular skilled clinical assessments; opportunity for home inspection; availability of a registered nurse on 24-hour basis	Requires patient/caregiver competence and compliance; requires reliable home infusion nursing; increased cost to patient in the absence of home infusion insurance benefit; may entail substantial co-pays
	Home	Self/Caregiver	Office	Office	<i>Teach and Train:</i> Weekly office visits for supplies, line care, labs, nursing	Patient convenience; regular skilled clinical assessments	Requires patient/caregiver competence and compliance
	Home	HCW	No training	Home	<i>Hospital at Home:</i> Twice-daily home nursing visits and once-daily home physician visits	Cost savings for patient who would otherwise be hospitalized; potential for reduced hospital-acquired conditions and increased patient satisfaction	Not reimbursed by traditional fee-for-service payors; limited uptake in United States, but may be expanding

İnfüzyon yeri: EV

İnfüzyonu uygulayan: Hastanın kendisi / Bakıcı / Hemşire

-Hastanın / Bakıcının yetkinliği ve uyumu çok önemli ✘

-Maliyet etkin ✔

İnfüzyon Merkezi



Table 1. Models of Care

Infusion center	Office based	HCW	None	ID office	In-Office Infusion: Daily visits with nursing staff	High degree of clinical oversight; usually covered by Medicare; minimizes out-of-pocket costs to patient; potential for weekly office visits with ID physician	Patient must be able to travel daily; requires extensive infrastructure and weekend office staffing; limited to once-daily dosing of antimicrobials
Nonoffice based ^c	HCW	None	Hospital based	Nonoffice Infusion: Daily visits with nursing staff	High degree of clinical oversight; usually covered by Medicare; minimizes out-of-pocket costs to patient	Patient must be able to travel daily; requires extensive infrastructure and weekend office staffing; limited to once-daily dosing of antimicrobials	
SNF	SNF	HCW	None	SNF	Nursing on site	Usually covered by payers/Medicare; other skilled nursing needs (eg, physical therapy, wound care) can be met; may be less labor intensive for supervising physicians when treating patients with multiple comorbid conditions; minimizes out-of-pocket costs to patient	Variable levels of clinical oversight; patients may dislike staying in SNF; may exhaust patient's SNF benefits most expensive for overall health-care system

GATÜ, Acil servisler

İnfüzyon yeri: İnfüzyon Merkezleri, Nitelikli hemşire tesisleri

- Yüksek derecede klinik gözetim ✓
- Hasta günlük seyahat edebilmelidir ✗
- Kapsamlı altyapı ve hafta sonu ofis personeli gerektirir ✗
- Antimikrobiyaller günde bir doz olanlar ile sınırlıdır ✗

Giriş

- Bu çalışmada, APAT ünitesinin klinik etkinliğini, güvenliğini ve Türkiye sağlık sisteminde direkt ve indirekt maliyet analizini yapmayı amaçladık

Gereç ve Yöntemler

APAT ÜNİTESİ

- APAT ünitesi, **Ocak 2013'te** Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi (SUAM), Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği bünyesinde kuruldu
- **Mayıs 2019'da** Ankara Numune SUAM'ın, Ankara Şehir Hastanesi'ne taşınması sebebi ile APAT ünitesi de taşınmıştır. Kurulum çalışmaları tamamlandıktan sonra **Ekim 2019'da** Ankara Şehir Hastanesi'nde 6 yataklı gününbirlik infüzyon ünitesi aynı ilkeler ile hizmet vermeye başlamıştır

Gereç ve Yöntemler

VERİ TOPLAMA

- Etik kurul onayı (E-18-2137) alındıktan sonra Ocak 2019'dan itibaren APAT ünitesine yönlendirilen, çalışmaya katılmaya kabul eden hastalar, bilgilendirilmiş onamları alınarak çalışmaya dahil edildi
- **Elektronik kayıt sistemleri kullanılarak**, demografik veriler, klinik tanılar, enfeksiyon etkenleri, antimikrobiyal direnç durumu, laboratuvar sonuçları gibi veriler toplandı
- Maliyet analizi için kullanılan verilerin bir bölümü (hastanın hastaneye gelme şekli, günlük yol masrafı, refakatçi durumu) hastalar ile **yüz yüze görüşülerek** toplandı

Gereç ve Yöntemler

TEDAVİ BAŞARISI

- Birden fazla APAT epizodu olan hastaların **ilk epizodları** çalışmaya dahil edildi
- APAT ünitesinde tedavi edilecek hastalar için tedavinin başlangıcında tedavi hedefi (kür, klinik düzelme) belirlendi

Gereç ve Yöntemler

TEDAVİ BAŞARISI

- Tedavi başarı durumu;
 - 1- Tedavi sonu başarı durumu
 - 2- 28 günlük takip sonrası tedavi başarı durumu olmak üzere iki şekilde değerlendirildi
- Tedavi sonu başarısı, başlangıçta belirlenen hedefe tedavinin sonunda ulaşıp ulaşılmadığına göre tespit edildi

Standart Tedavi Sonucu Ölçütleri

TEDAVİ BAŞARISI

- 1. Kür:** APAT tedavi süresi tamamlandıktan sonra hastanın kliniğinin, laboratuvar değerlerinin ve / veya görüntüleme sonuçlarının düzelmesi durumudur
- 2. Klinik Düzelme:** APAT sonrasında tamamlayıcı cerrahi tedavi veya ardışık oral tedavi planı olan hastalarda enfeksiyonun tamamen kaybolmamasına rağmen semptom, bulgu ve bazı hasta gruplarında laboratuvar ve görüntülemede bir miktar düzelme olmasıdır
- 3. Palyasyon:** Yüksek yaşam beklentisi olmayan, komorbiditesi çok olan hastalarda APAT tedavisi vermek

Gereç ve Yöntemler

TEDAVİ BAŞARISI

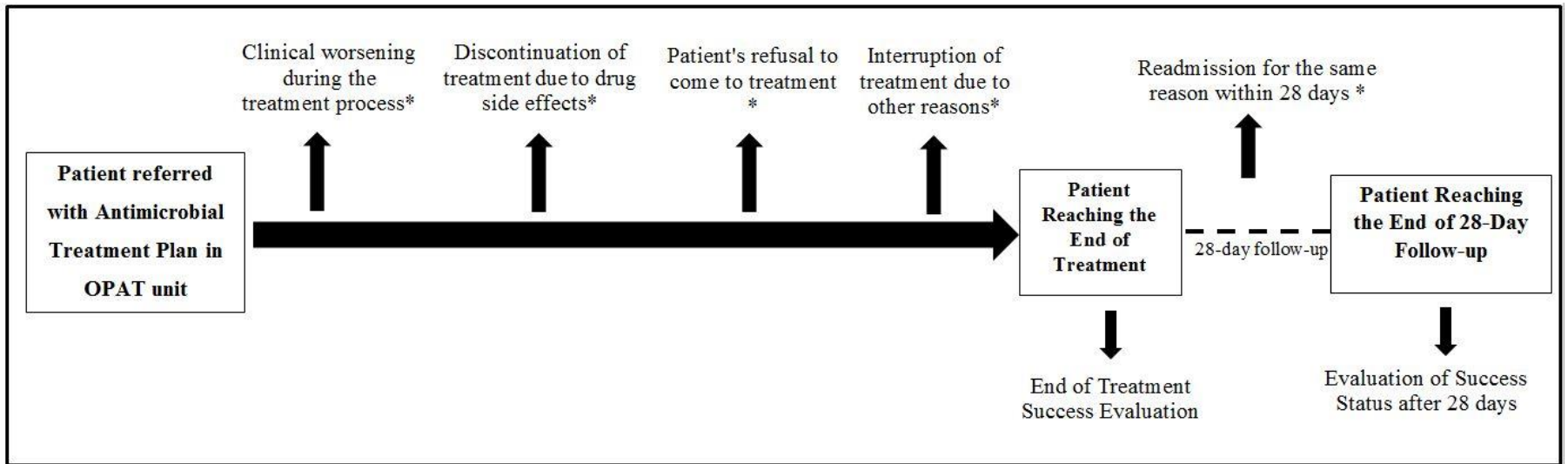
- APAT tamamlandıktan sonra hastalar, hastaneye tekrar aynı sebeple başvurma durumu açısından 28 gün takip edildi
- Hastaların 28 günlük takipleri hastane bilgi sistemi üzerinden, E-Nabız üzerinden ve gereklilik görülmesi halinde hastalar aranarak yapıldı
- Yirmi sekiz günlük takip sonu başarı durumu hesaplamasında, diğer tedavi başarısızlığı durumlarına ek olarak hastanın hastaneye aynı sebeple yirmi sekiz gün içerisinde tekrar başvuru durumu da tedavi başarısızlığı olarak sayıldı

Gereç ve Yöntemler

TEDAVİ BAŞARISIZLIĞI

- APAT sırasında klinik kötüleşme olan ve hastaneye yatması gereken hastalar
- Hastanın tedaviye gelmekten vazgeçmesi
- İlaç yan etkisi sebebi ile tedavi kesilmesi
- Diğer sebeplerle tedavinin tamamlanamaması

Hasta Takibi



*Causes of failure in patients treated in the OPAT unit

Figure 1. Treatment success follow-up in the OPAT unit

Gereç ve Yöntemler

Maliyet Analizi

- Hastalık maliyeti çalışmalarında, direkt ve indirekt maliyetler başlıca bileşenler olup ölçülemeyen manevi maliyetler dışarıda bırakılmıştır

Gereç ve Yöntemler

Direkt Maliyetler

- Bir hastalığın bakımı, iyileştirilmesi ve o hastalıktan korunmak için bireyler, sigorta kurumları veya devlet tarafından yapılan ödemeleri kapsamaktadır. Bir hastalığın tedavisi sürecinde doğrudan kullanılan kaynakları içerir
- Direkt maliyet hesaplamaları için Dünya Bankası (DB) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) için geliştirilmiş yöntem kullanılmıştır¹
- Yöntemde, klinik yol takip edilerek her bir harcama kaleminin kullanılma sayısı, kullanan vaka yüzdesi ve birim maliyetlerle çarpılarak ana toplam harcamaya ulaşılmaya çalışılmaktadır

¹Bobadilla JL, Cowley P, Musgrove P, Saxenian H (1994) Design, content and financing of an essential national package of health services. Bulletin of the World Health Organization 72 (4):653-662

Gereç ve Yöntemler

Direkt Maliyetler

- Ülkemizde sağlık hizmetlerinin geri ödeme kurumu tarafından ödenmesi aşamasında kurum tarafından resmi olarak ilan edilmiş Sağlık Uygulama Tebliđi (SUT) kullanılmaktadır
- Zaman içindeki değişimlerin standart olması için tüm tıbbi hizmetlere ait maliyetler 30.Aralık.2020 Değişiklik Tebliđi İşlenmiş Sağlık Uygulama Tebliđi'nden alınmıştır

Gereç ve Yöntemler

Direkt Tıbbi Maliyetler

Maliyet Komponentleri	APAT (TL) Ortalama / Min- Max	IPAT* (TL) Ortalama / Min- Max
Direkt Tıbbi Maliyetler (Epizod) (Hasta başı Ortalama)		
<i>Servis (Yatak ücreti)</i>		
<i>Laboratuvar- Görüntüleme</i>		
<i>Antimikrobiyal ilaçlar</i>		
<i>Yardımcı Tıbbi Malzemeler (İnfüzyon solüsyonları)</i>		
<i>Müdahaleler</i>		
Hasta başı Ortalama Direkt Tıbbi Maliyet (TL)		

* Hastanede parenteral antimikrobiyal tedavi

Gereç ve Yöntemler

Direkt Tıbbi Olmayan Maliyetler

Maliyet Komponentleri	APAT (TL) Ortalama / Min- Max	IPAT* (TL) Ortalama / Min- Max
Direkt Tıbbi Olmayan Maliyetler (Hasta başı Ortalama)		
<i>Ulaşım</i>		
Hasta başı (Epizod) Ortalama Direkt Tıbbi Olmayan Maliyet (TL)		

* Hastanede parenteral antimikrobiyal tedavi

Gereç ve Yöntemler

- İndirekt maliyetler; hastalık, sakatlık veya erken ölümlerin yol açtığı toplumsal maliyetlerdir
- İndirekt maliyetlerin hesaplanmasında genellikle kullanılan yöntem; “İnsan - Sermaye Yaklaşımı – Human - Capital Approach - HCA” yöntemidir
- HCA; kişinin, hastalığı nedeniyle erken ölmesi sonucu ve sakatlığı nedeniyle kaybolan üretim bedelidir
- İndirekt maliyetler veya üretim kayıpları, kötü sağlık sonuçları nedeniyle kaybedilen iş kazançlarıdır

Gereç ve Yöntemler

İndirekt Maliyetler

Maliyet Komponentleri	APAT (TL) Ortalama / Min-Max	IPAT* (TL) Ortalama / Min-Max
İndirekt Maliyetler (Epizod) (Hasta başı Ortalama)		
<i>Erken Emeklilik Kaynaklı</i>		
<i>Engellilik Maaşı Kaynaklı</i>		
<i>İzin ve Raporlar Kaynaklı (Refakatçi)</i>		
<i>Erken Ölümler Kaynaklı</i>		
Hasta başı (Epizod) Ortalama İndirekt Maliyet (TL)		

* Hastanede parenteral antimikrobiyal tedavi

Gereç ve Yöntemler

- Tüm hesaplamalar Türk Lirası olarak yapıldı. Sonrasında dolara çevrildi
- 1 Temmuz 2019'da Türkiye Merkez Bankası verilerine göre 1 US\$=5.68 Türk lirası

Gereç ve Yöntemler

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

- Çalışma, prospektif tek merkezli bir kohort çalışmasıdır
- Hastalara ait veriler IBM SPSS Statistics for Windows (IBM Corp. Released 2013. Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programına girilerek analizler yapılmıştır

Gereç ve Yöntemler

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

- Uygun örneklem büyüklüğü G Power v.3.1.9 yazılımı kullanılarak hesaplanmıştır
- Daha önce yapılmış çalışmalara dayalı olarak kontrol ve tedavi gruplarını karşılaştırırken $d = 0.30$ 'luk bir etki büyüklüğü beklenmektedir
- Bu nedenle, literatürde ilgili parametrelerin elde edilmesi için uygun referans çalışmalar dikkate alındığında çalışma için gerekli örneklem genişliği, t-test istatistiği için %30 etki genişliği ($d=0.30$) söz konusu olmak üzere %95 güven düzeyinde ($\alpha= 0.05$) ve %80 gücü ($\beta = 0.20$) sağlayacak olan **278 katılımcının** dahil edilmesi olarak hesaplanmıştır

Bulgular

ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLEN OLGULAR

- Çalışmamızda, 1 Ocak 2019 - 1 Şubat 2021 tarihleri arasında hasta dahil etme kriterlerini karşılayıp Günöbirlik Antimikrobiyal Tedavi Ünitesine (GATÜ) tedavi için yönlendirilen 311 olgu değerlendirmeye alınmıştır
- Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen 4 hasta çalışma dışı bırakılmıştır
- **307** olgu çalışmaya dahil edilmiştir

Bulgular

Demografik Veriler

- Çalışmaya dahil edilen olguların **169'u (%55)** erkekti
- Olguların yaşlarının **ortancası 58** (min- max: 20- 93)'di
- Erkek ve kadın olguların yaşlarının ortancaları sırası ile 60 (min- max: 20- 93) ve 57 (min- max: 20- 89) olup benzerdir
- Olguların **252'si (%81.1)** Ankara Şehir Hastanesi'nde, **55'i (%17.9)** Ankara Numune SUAM'da tedavi edilmiştir

4- Bulgular

Tablo 1: APAT ünitesinde tedavi olan olguların demografik verileri

	Tüm Hastalar (n=307) n (%)
Komorbidite varlığı	237 (77.2)
Diabetes Mellitus	100 (32.6)
Hipertansiyon	94 (30.6)
Kardiyovasküler Hastalık	53 (17.3)
Malignite	48 (15.6)
Benign Prostat Hiperplazisi	34 (11.1)
Kronik Böbrek Yetmezliği	27 (8.8)
Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı	20 (6.5)
Hemodiyaliz hastası	7 (2.3)
Renal Transplantasyon	7 (2.3)
Serebrovasküler Olay	5 (1.6)
İmmüsupresif Tedavi	49 (15.9)

Bulgular

Tablo1. APAT ünitesinde tedavi olan olguların demografik verileri (devamı)

	Tüm Hastalar (n=307) n (%)
GATÜ'ye Yönlendiren Birim	
Poliklinikler	175 (57)
Yataklı Servis	67 (21.8)
Acil Servis	65 (21.2)
GATÜ'ye Yönlendiren Klinik	
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji	110 (35.9)
Üroloji	52 (16.9)
Dahiliye	22 (7.2)
Ortopedi	21 (6.8)
Nefroloji	20 (6.5)
Diğer Cerrahi Klinikler	16 (5.2)
Nöroloji	2 (0.7)

Bulgular

Tablo 2. APAT ünitesinde tedavi olan olguların tanı, tedavi ve mikrobiyolojik özellikleri

Tanı	Tüm Hastalar (n=307)
	n (%)
Üriner Sistem Enfeksiyonu	214 (69.7)
Kemik-Eklemler Enfeksiyonu	50 (16.3)
Kan Dolaşım Enfeksiyonu	16 (5.2)
Deri-Yumuşak Doku Enfeksiyonu	15 (4.9)
İntraabdominal Enfeksiyon	9 (2.9)
Pnömoni	2 (0.7)
Mukormikozis	1 (0.3)

Bulgular

Tablo 2. APAT ünitesinde tedavi olan olguların tanı, tedavi ve mikrobiyolojik özellikleri (devamı)

	Tüm Hastalar (n=307) n (%)
Tedavi	
Etkene Yönelik Tedavi	184 (59.9)
Ampirik Tedavi	123 (40.1)
Monoterapi	292 (95.1)
Kombine terapi	15 (4.9)
Antimikrobiyal ajanlar	
Ertapenem	248 (80.8)
Teikoplanin	35 (11.4)
Daptomisin	17 (5.5)
Seftriakson	6 (2)
Linezolid	6 (2)
Vankomisin	5 (1.6)
Vorikonazol	2 (0.7)
Liposomal Amfoterisin B	2 (0.7)
Amikasin	1 (0.3)

Bulgular

Tablo 2. APAT ünitesinde tedavi olan olguların tanı, tedavi ve mikrobiyolojik özellikleri (devamı)

Mikrobiyolojik Özellikler	Tüm Hastalar (n=307)
	n (%)
Kültür pozitifliği	212 (69.1)
Gram negatif	170 (55.4)
GSBL Pozitifliği	151 (88.8)*
Gram pozitif	40 (13)
Metisilin Direnci	14 (35)**
Mantar	2 (0.7)

*Gram negatif bakterilerdeki yüzdesi **Gram pozitif bakterilerdeki yüzdesi

Bulgular

Tablo 2. APAT ünitesinde tedavi olan olguların tanı, tedavi ve mikrobiyolojik özellikleri (devamı)

Etken Dağılımı	Tüm Hastalar (n=307) n (%)
<i>Escherichia coli</i>	139 (45.3)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	23 (7.5)
<i>Staphylococcus aureus</i>	19 (6.2)
<i>Enterococcus spp.</i>	11 (3.6)
<i>Enterobacter spp.</i>	5 (1.6)
<i>Corynebacterium striatum</i>	5 (1.6)
<i>Coagulase negative Staphylococcus</i>	5 (1.6)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (0.3)
<i>Serratia marcescens</i>	1 (0.3)
<i>Morganella morganii</i>	1 (0.3)
<i>Candida krusei</i>	1 (0.3)
Mukor	1 (0.3)

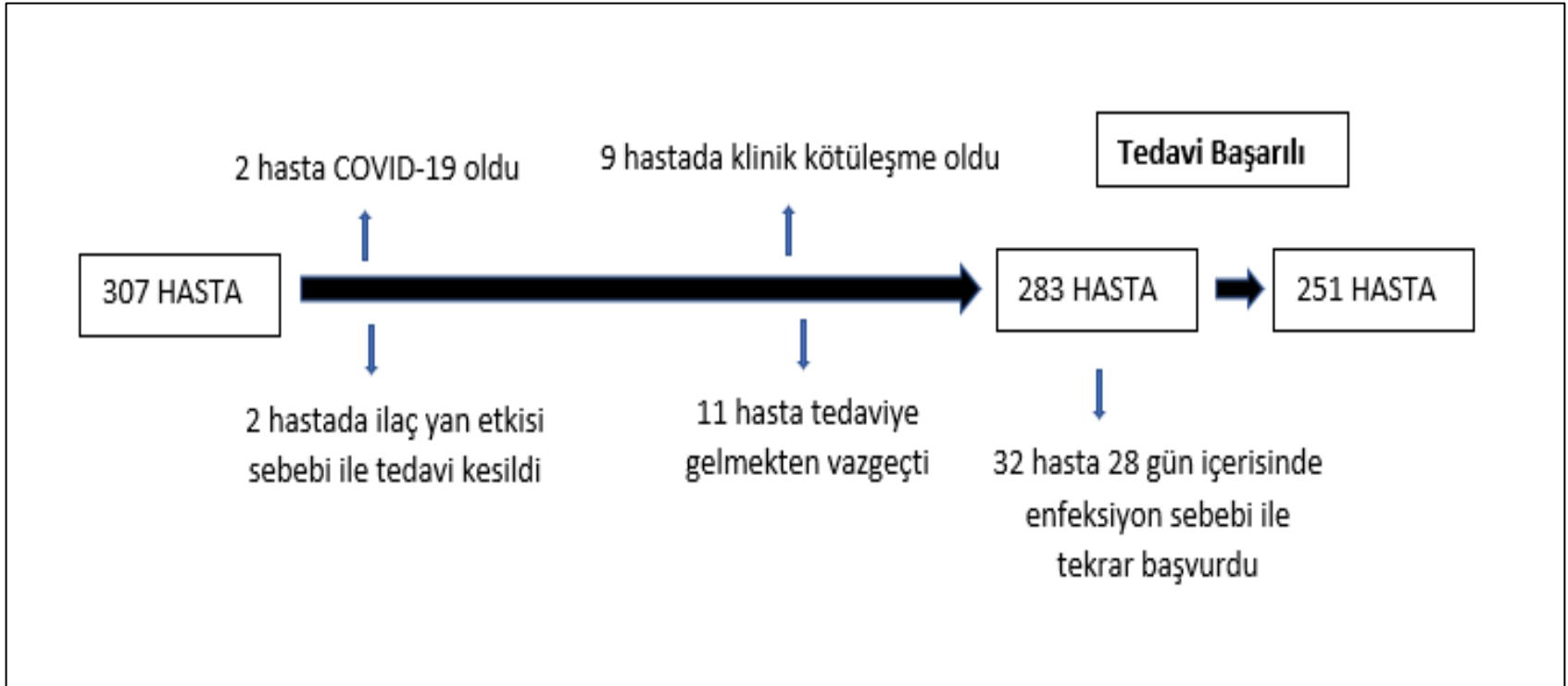
Bulgular

Tablo 3. APAT ünitesinde tanıya göre kurtarılan yatak günlerinin durumu

	Kurtarılan Yatak Günü	Kurtarılan Yatak Günü Ortanca (min - maks)
Üriner Sistem Enfeksiyonu	1675	7 (1 - 14)
Kemik- Eklem Enfeksiyonu	932	14 (1 - 65)
Deri-Yumuşak Doku Enfeksiyonu	144	10 (4 - 19)
İntra-abdominal Enfeksiyon	140	14 (10 - 21)
Kan Dolaşım Enfeksiyonu	116	6.5 (1 - 20)
Mukormikozis	30	30 (30 - 30)
Pnömoni	3	1.5 (1 - 2)
Toplam	3040	8 (1 - 65)

4- Bulgular

TEDAVİ BAŞARISI



- Olguların 283'ünün (%92.2) planlanan tedavisi tamamlandı
- Olguların 251'inin (%81.7) 28 günlük takip sonrası tedavi başarısına ulaştıkları saptandı

Bulgular

Tablo 4. Hastaların klinik, mikrobiyolojik ve laboratuvar özelliklerine göre 28 gün içerisinde enfeksiyon sebebi ile tekrar başvuru durumu

	28 Gün İçerisinde Tekrar Başvuru		P değeri
	Var (n=32), n (%)	Yok (n=251), n (%)	
Erkek cinsiyet	18 (56.3)	137 (54.6)	0.858 ^k
Yaş (ortanca, min- max)	63 (20-86)	58 (20-93)	0.322 ^m
Komorbidite varlığı	32 (100)	186 (74.1)	0.001^k
DM	11 (34.4)	82 (32.7)	0.847 ^k
KOAH	1 (3.1)	17 (6.8)	0.704 ^f
Malignite	8 (25)	33 (13.1)	0.104 ^f
KBY	3 (9.4)	21 (8.4)	0.742 ^f
Hipertansiyon	13 (40.6)	76 (30.3)	0.235 ^k
İmmünesupresif Tedavi	12 (37.5)	30 (12)	0.001^f
Charlson Komorbidite İndeksi	3 (0.1)	2 (0.7)	0.228 ^m
Median Charlson Komorbidite İndeksi (10 yıllık yaşam şansı < %53 olması)	9 (28.1)	54 (21.5)	0.397 ^k
Son 1 Yıl içerisinde Hastanede Yatış	18 (56.3)	120 (48)	0.379 ^k

Bulgular

Tablo 4. Hastaların klinik, mikrobiyolojik ve laboratuvar özelliklerine göre 28 gün içerisinde enfeksiyon sebebi ile tekrar başvuru durumu (devamı)

	28 Gün İçerisinde Tekrar Başvuru		P değeri
	Var (n=32) n (%)	Yok (n=171) n (%)	
Üriner Sistem Enfeksiyonu	31 (96.9)	171 (68.1)	0.001^k
Deri-Yumuşak Doku Enfeksiyonu	0 (0)	13 (5.2)	0.374 ^f
Kemik-Eklemler Enfeksiyonu	1 (3.1)	44 (17.5)	0.036^k
Kan Dolaşım Enfeksiyonu	0 (0)	12 (4.8)	0.372 ^f
Pnömoni	0 (0)	1 (0.4)	1.000 ^f
İntrabdominal Enfeksiyon	0 (0)	9 (3.6)	0.604 ^f

Bulgular

Tablo 4. Hastaların klinik, mikrobiyolojik ve laboratuvar özelliklerine göre 28 gün içerisinde enfeksiyon sebebi ile tekrar başvuru durumu (devamı)

	28 Gün İçerisinde Tekrar Başvuru Durumu		P değeri
	Var (n=32), n (%)	Yok (n=251), n (%)	
Etkenler			
Kültürde Üreme olması	27 (84.4)	171 (68.1)	0.059 ^k
Gram Negatif Bakteri üremesi	24 (88.9)	139 (81.3)	0.425 ^f
Gram Pozitif Bakteri üremesi	3 (11.1)	29 (17)	0.580 ^f
GSBL pozitif	24 (88.9)	122 (71.3)	0.054 ^k
Metisilin direnci pozitif	0 (0)	11 (6.4)	0.367 ^f
<i>Escherichia coli</i>	19 (59.4)	115 (45.8)	0.148 ^k
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5 (15.6)	18 (7.2)	0.158 ^f
<i>Staphylococcus aureus</i>	0 (0)	16 (6.4)	0.231 ^f
<i>Enterococcus spp.</i>	3 (9.4)	5 (2)	0.018^f

Bulgular

Tablo 4. Hastaların klinik, mikrobiyolojik ve laboratuvar özelliklerine göre 28 gün içerisinde enfeksiyon sebebi ile tekrar başvuru durumu (devamı)

	28 Gün İçerisinde Tekrar Başvuru Durumu		P değeri
	Var (n=32), n (%)	Yok (n=251), n (%)	
GATÜ'ye Yönlendiren Birim			
Acil Servis	4 (12.5)	55 (21.9)	0.217 ^k
Poliklinikler	23 (71.9)	136 (54.2)	0.057 ^k
Yataklı Servisler	5 (15.6)	60 (23.9)	0.229 ^k
GATÜ'ye Yönlendiren Klinik			
Dahili Bölümler	20 (62.5)	126 (50.2)	0.190 ^k
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji	8 (25)	97 (38.6)	0.132 ^k
Üroloji	8 (25)	38 (15.1)	0.155 ^k
Nefroloji	10 (31.3)	10 (4)	<0.001 ^f
Ortopedi ve Travmatoloji	0 (0)	18 (7.2)	0.239 ^f

Bulgular

Tablo 4.Hastaların klinik, mikrobiyolojik ve laboratuvar özelliklerine göre 28 gün içerisinde enfeksiyon sebebi ile tekrar başvuru durumu (devamı)

	28 Gün İçerisinde Tekrar Başvuru Durumu		P değeri
	Var (n=32), n (%)	Yok (n=251), n (%)	
	Tedaviler		
Ampirik Tedavi	8 (25)	104 (41.4)	0.073 ^k
Monoterapi	32 (100)	240 (95.6)	0.620 ^f
Ertapenem	29 (90.6)	194 (77.3)	0.082 ^k
Teikoplanin	1 (3.1)	27 (10.8)	0.223 ^f
Daptomisin	2 (6.3)	14 (5.6)	0.699 ^f
Seftriakson	0 (0)	5 (2)	1.000 ^f
Vankomisin	0 (0)	3 (1.2)	1.000 ^f

Bulgular

Tablo 4. Hastaların klinik, mikrobiyolojik ve laboratuvar özelliklerine göre 28 gün içerisinde enfeksiyon sebebi ile tekrar başvuru durumu (devamı)

Laboratuvar Değerleri*	28 Gün İçerisinde Tekrar Başvuru Durumu		P değeri
	Var (n=32) (ortanca, min-max)	Yok (n=251) (ortanca, min-max)	
C-Reaktif Protein (mg/l)	26 (1-255)	34 (1-279)	0.757 ^m
Glomeruler Filtrasyon Hızı (ml/dk/1.73 m ²)	73.5 (22-132)	84 (5-172)	0.210 ^m
White Blood Cell (x10 ⁶ /l)	8200 (3600-23550)	8950 (3270-28300)	0.217 ^m
Lökosit Sayısı (x10 ⁶ /l)	5800 (1290-21080)	5950 (1200-25400)	0.537 ^m

Bulgular

Tablo 5. 28 günde tekrar başvuru risk faktörlerinin tek değişkenli analiz sonucu

Değişken	B	OR (CI)	p değeri
Yaş (>65)	0.161	1.175 (0.524-2.636)	0.696
Cinsiyet (Erkek)	0.087	1.091 (0.496-2.401)	0.896
Immüsupresyon (Var)	1.365	3.917 (1.715-8.948)	0.001
Kültür pozitifliği (Pozitif)	0.776	2.172 (0.784-6.021)	0.136
Sevk Birimi (Cerrahi)	0.280	1.323 (0.538-3.255)	0.542

Table 6. Comparison of the direct and indirect cost components between OPAT and inpatient antimicrobial therapy

Cost components	OPAT (\$) Mean / min-max	IPAT (\$) Mean / min-max
Direct medical costs		
Bed charges	11.5 / 1.16-75.5	76.6 / 7.74-503.5
Laboratory and radiologic evaluation	2.69 / 0-17.18	36.39 / 3.67-239.17
Antimicrobials	244.4 / 2.48-7,354.7	
Auxiliary medical supplies (infusion solutions)	32 / 2.78-296.9	140.3 / 14.1-922.3
Interventions (intravenous access/cannula)	11.5 / 1.17-76.67	29.9 / 3.02-196.8
Average direct medical cost per patient	302.3 / 10.89-7,527.5	527.69 / 32.4-8,214
Total direct medical cost (n=307)	92,820.1	162,001.0
Direct non-medical costs		
Transport	11.6 / 0-80.1	2.42 / 0-5.28
Accommodation	-	-
Average direct non-medical cost per patient	11.6 / 0-80.1	2.42 / 0-5.28
Total direct non-medical cost (TRY) (n=307)	3,562.2	745.42
Total direct cost	96,381.3	162,746.4
Indirect costs		
Early retirement	-	-
Disability pension	-	-
Permissions and reports (accompanying)	-	62.02 / 0-978.48
Early deaths	-	-
Average indirect cost per patient		62.02
Total indirect cost	-	19,039.0
Total unit cost	96,381.3	181,758.44

OPAT: Outpatient parenteral antimicrobial therapy, IPAT: Inpatient parenteral antibiotic therapy, min: Minimum, max: Maximum. TRY: Turkish liras

Tartışma

- APAT, tüm dünyada 40 yılı aşkın süredir uygulanmaktadır
- APAT üniteleri, yıllardır birçok ülkede hastanede yatmaya gerek kalmaksızın hastalara geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi uygulayabilmek için bir alternatif olmuştur

Tartışma

- APAT üniteleri, Türkiye'de 2010'lu yılların başlarında kurulmaya ve hizmet vermeye başlamıştır
- Literatürde Türkiye sağlık sistemi ve geri ödeme koşulları göz önünde bulundurularak APAT ünitelerinin direkt maliyet analizinin yapıldığı birkaç çalışmada maliyet etkin olduğu raporlanmıştır ^{1,2}

¹Bastug A, Oksuz E, Kazancioglu S, Malhan S, Ozbay BO, Bodur H. Efficacy and cost-effectivity analysis of outpatient parenteral antimicrobial therapy unit in infectious disease clinical practices: Turkey perspective. *Int J Clin Pract.* 2021;75:e14147.

²Ormen B, Turker N, Sezak N, Kara Z, Kaptan F, Demirdal T, Sözmen MK. Cost analysis of ertapenem therapy for urinary tract infections and assessment of its suitability for outpatient parenteral antibiotic therapy programme in Turkey. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob.* 2017;6:7.

Tartışma

- Türkiye sağlık sisteminde ve geri ödeme koşullarında, APAT ünitesinin direkt-indirekt maliyet analizinin yapıldığı ve tedavi başarısının araştırıldığı ilk prospektif çalışmadır

Tartışma

- Çalışmamızdaki hastaların **ortanca yaşı 58** (20-93) olarak saptandı
- APAT'a hasta dahil etme kriterleri arasında hastanın **kliniğinin stabil olması ve yakın takip gerektirmemesi** koşulu vardır
- Ayrıca özellikle hastane temelli APAT modeli için hastanın günlük **hastaneye gelmesi / getirilmesi** gerekmektedir
- Tüm bu sebeplerden ötürü hastane temelli APAT yaş ortalaması göreceli daha genç yaş grupları için daha sorunsuz ve kolay uygulanabilmektedir
- **Daha yaşlı hastalar için özellikle ev tipi APAT modeli veya hemşirelik merkezleri temelli model daha uygun seçeneklerdir**

Tartışma

- Çalışmamızda APAT ünitesinde tedaviye alınan hastaların tanılarına bakıldığında **birinci sırada üriner sistem enfeksiyonları**, ikinci sırada da **kemik ve eklem enfeksiyonları** olduğu saptanmıştır
- Literatürde, çalışmamıza benzer şekilde üriner sistem enfeksiyonunun sık görüldüğü bildirilmiştir¹
- Ayrıca deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının, kemik ve eklem enfeksiyonlarının sık görüldüğü çalışmalar da mevcuttur ²
- **APAT'a yönlendirilen hastaların tanıları, APAT ünitesinin bulunduğu bölgeye, hasta popülasyonuna, hastanenin yapısına, APAT modeline, APAT'ta kullanılabilen antimikrobiyal ilaçlara bağlı olarak değişmektedir**

¹ Erba A, Beuret M, Daly ML, Khanna N, Osthoff M. OPAT in Switzerland: single-center experience of a model to treat complicated infections. Infection. 2020;48:231-40.

² Quintens C, Steffens E, Jacobs K, Schuermans A, Van Eldere J, Lagrou K, De Munter P, Derdelinckx I, Peetermans WE, Spriet I. Efficacy and safety of a Belgian tertiary care outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) program. Infection. 2020;48:357-66.

Tartışma

- Hoffman-Terry M.L. ve arkadaşlarının 1999 yılında yapmış olduğu bir çalışmada APAT süresince **komplikasyon gelişme riski yaklaşık %25** olarak saptanmıştır ¹
- Bir başka çalışmada, 2001-2010 yılları arasında 10 yıllık takipte **istenmeyen ilaç reaksiyonu oranı %9.8** olarak saptanmıştır ²
- Son yıllarda çalışmalarda bildirilen istenmeyen etkiler ve komplikasyonlar **giderek azalmaktadır**
- Bizim çalışmamızda diğer güncel çalışmalarda olduğu gibi ilaç yan etkisi oranı **%5.2 gibi düşük oranda saptanmıştır** ³
- **Sadece 2** hastada ilaç kesilmesine neden olan ilaç yan etkisi görülmüştür

¹ Hoffman-Terry ML, Fraimow HS, Fox TR, Swift BG, Wolf JE. Adverse effects of outpatient parenteral antibiotic therapy. Am J Med. 1999;106:44-9.

² Barr DA, Semple L, Seaton RA. Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in a teaching hospital-based practice: a retrospective cohort study describing experience and evolution over 10 years. Int J Antimicrob Agents. 2012;39:407-13.

³ Qureshi ZA, Syed A, Doi Y. Safety and efficacy of long-term outpatient ertapenem therapy. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58:3437-40.

Tartışma

- Çalışmamızda tedavi sonu başarı oranı yüksek saptanmıştır (%92.2)
- Tedavi başarısı, literatürdeki çalışmalarda da **benzer oranda** yüksek saptanmıştır¹
- Tedavi, hastalara ve hasta yakınlarına **ayrıntılı şekilde** anlatılmadır ve hastalar bu tedavi için gönüllü olmalıdır
- Özellikle yaşlı ve komorbiditesi çok olan hastalar için hasta yakınlarının ve / veya hasta bakıcılarının desteği çok önemlidir

¹ Barr DA, Semple L, Seaton RA. Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in a teaching hospital-based practice: a retrospective cohort study describing experience and evolution over 10 years. Int J Antimicrob Agents. 2012;39:407-13.

Tartışma

- Çalışmamızda, 28 gün içerisinde aynı sebeple tekrar başvuran hasta sayısı 32 (%11.3) olarak saptandı
- 2013-2017 yıllarını kapsayan Bastuğ A. ve arkadaşlarının yapmış olduğu APAT çalışmasında bu oran **%7.2** olarak saptanmıştır ¹
- Li W. ve arkadaşlarının yaptığı 2004-2013 yıllarını içeren bir APAT çalışmasında, tekrar başvuru oranının yıllar içerisinde **%2.69'dan %8.21'e** yükseldiği tespit edilmiştir ²
- 2019 yılında yapılmış başka bir çalışmada da 28 gün içerisinde aynı sebeple tekrar başvuran hastaların oranı çalışmamızla benzer şekilde **%12 olarak** tespit edilmiştir ³

¹Bastug A, Oksuz E, Kazancioglu S, Malhan S, Ozbay BO, Bodur H. Efficacy and cost-effectivity analysis of outpatient parenteral antimicrobial therapy unit in infectious disease clinical practices: Turkey perspective. Int J Clin Pract. 2021;75:e14147.

²Li W, Branley J, Sud A. Outpatient parenteral antibiotic therapy in a suburban tertiary referral centre in Australia over 10 years. Infection. 2018;46:349-55.

³Briquet C, Cornu O, Servais V, Blasson C, Vandeleene B, Yıldız H, Stainier A, Yombi JC. Clinical characteristics and outcomes of patients receiving outpatient parenteral antibiotic therapy in a Belgian setting: a singlecenter pilot study. Acta Clin Belg. 2020;75:275-83.

Tartışma

- Çalışmamızda en az bir **komorbidite varlığı** ve son bir yıl içerisinde **immunsupresif tedavi almak** tekrar başvuru için anlamlı risk faktörleri olarak saptanmıştır
- Erba A. ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada da Charlson komorbidite indeksi ve immunsupresyon varlığı tekrar başvuru açısından anlamlı bulunmuştur ¹
- Başka bir çalışmada da lenfoma tekrar başvuru açısından anlamlı saptanmıştır ²
- **Tüm bu bilgiler ışığında tekrar başvurunun yıllar içerisinde arttığı tespit edilmiştir, ve bu durum için APAT'a yönlendirilen hastalarda artan komorbidite varlığı ile artan immunsupresyon varlığı önemli rol oynamaktadır**

¹ Erba A, Beuret M, Daly ML, Khanna N, Osthoff M. OPAT in Switzerland: single-center experience of a model to treat complicated infections. Infection. 2020;48:231-40.

² Means L, Bleasdale S, Sikka M, Gross AE. Predictors of Hospital Readmission in Patients Receiving Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. Pharmacotherapy. 2016;36:934-9.

Tartışma

- Çalışmamız süresince toplamda **3040 yatak günü** kurtarıldı
- Günlük ise ortalama **4.16 yatak yeri** kurtarıldı
- APAT ünitesi sayesinde daha kritik, hastaneye yatma ihtiyacı daha fazla olan hastalar için 3040 yatak yeri açılması mümkün oldu
- Pandemi koşullarına adaptasyon ile beraber hastanede yatamayan hastalar için APAT ünitesi daha avantajlı bir konuma geldi

Tartışma

- APAT ünitesinin kullanılmasıyla ortaya çıkan maliyetin, eğer hastalar yatmış olsaydı oluşacak maliyete göre **yaklaşık %50 daha az** maliyetli olduğu tespit edildi
- Sadece direkt maliyet analizinin yapıldığı bir diğer çalışmada **%25** daha az maliyetli olarak bildirilmiştir ¹
- Bir çalışmada bu oran **%40** olarak saptanmıştır ²
- Bu oran **ülkelerdeki geri ödeme koşullarına** göre değişmektedir
- Ayrıca yapılan çoğu çalışmada hastane perspektifinden bakmaktadır
- Biz çalışmamızda **hastane ve primer bakım veren kişinin perspektifinden** maliyeti beraber değerlendirdik

¹ Bastug A, Oksuz E, Kazancioglu S, Malhan S, Ozbay BO, Bodur H. Efficacy and cost-effectivity analysis of outpatient parenteral antimicrobial therapy unit in infectious disease clinical practices: Turkey perspective. Int J Clin Pract. 2021;75:e14147.

² Chapman AL, Dixon S, Andrews D, Lillie PJ, Bazaz R, Patchett JD. Clinical efficacy and cost-effectiveness of outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT): a UK perspective. J Antimicrob Chemother. 2009;64:1316-24.

Tartışma

- Bu sonuçlar ışığında APAT ünitelerinin Türkiye şartlarında da **maliyet-etkin** olduğu tespit edilmiştir
- Ancak Türkiye’de sağlık personeli ödemeleri, sağlık çalışanı işgücü, geri ödeme koşulları göz önünde bulundurulduğunda hastanede yatış maliyetleri ucuzdur
- Ayrıca 1 dolar yaklaşık 6 TL olması sebebi ile diğer ülkeler ile karşılaştırıldığında APAT ünitelerinin maliyet kazancı daha düşük görünmektedir ¹

¹ 1 Temmuz 2019’da Türkiye Merkez Bankası verilerine göre 1 US\$=5.68 Türk lirası

Sonuç

- Türkiye'nin sağlık sistemindeki geri ödeme koşulları ve döviz kurları göz önüne alındığı zaman, diğer ülkelere göre maliyet kazanımının daha az olduğu görülse de maliyet analizi sonucunda APAT ünitesinde tedavi uygulamasının, yatan hastaya göre %50 daha az maliyetli olduğu saptandı
- Ayrıca dünyada birçok ülkede olduğu gibi Türkiye'de de APAT uygulamaları güvenli ve etkin olup yaygınlaştırılması yararlı olacaktır



Prof. Dr. Ergün Öksüz