

Enfeksiyon Hastalıklarının Tedavisinde Deprescribing: Geleneksel Derleme

Deprescribing in the Treatment of Infectious Diseases: A Traditional Review

¹ Kübra Nur KARAKAYA^a, ² Emre KARA^b, ³ Kutay DEMİRKAN^b

^aHacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Ankara, Türkiye

^bHacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık AD, Ankara, Türkiye

ÖZET Günümüzde polifarmasiyi ifade etmek için birçok tanım kullanılıyor olsa da genel olarak polifarmasi hastanın ihtiyacı olan ilaç sayısından fazlasını kullanması olarak kabul edilmektedir ve olumsuz sağlık sonuçları ile ilişkilendirilmektedir. Reçete edilen ilaç sayısının fazla olması; ilaç-ilaç etkileşimlerinin, tedaviye uyumsuzluğun ve daha önemlisi advers ilaç olaylarının en önemli belirleyicileri olarak görülmektedir. Polifarmasinin neden olduğu sorunların çözümü ve iyi reçete yazma uygulamalarının bir parçası olan “deprescribing”, ilaçla ilgili sorunları önlemek ve düzeltmek, tedavi sonuçlarını iyileştirmek ve maliyetleri azaltmak amacıyla ilaçların kesilmesi veya doz azaltılması sürecini ifade eden yeni bir kavramdır. Özellikle polifarmasi hastalarında antimikrobiyal ilaçların tedavide eklenmesi veya tedavinin kesilmesi durumlarında yarar-risk oranı gözetilmesi önemlidir. Enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde “deprescribing” uygulaması; hastanın ilaçları, klinik durumunun hekim ve eczacı tarafından bütüncül incelenmesini gerektirmektedir. Bu uygulama, potansiyel olarak uygunsuz ve akılcı olmayan antimikrobiyal ilaç kullanımını tespit edildiği takdirde ilaç tedavisinin kesilmesini, dozun azaltılmasını veya tedavi süresinin kısaltılmasını kapsamaktadır. Aynı zamanda enfeksiyon hastalığı için tedavi gören kişinin kronik hastalıkları sebebiyle düzenli kullandığı ilaçlar da detaylı olarak incelenerek “deprescribing” uygulamasının gerekliliği üzerine düşünülmelidir. “Deprescribing” uygulamasının faydalarından yararlanabilmek için hekim, klinik eczacı ve hasta iş birliği önemli ve gereklidir bunun yanında uygulamalarının sağlık alanında gereken öneme kavuşturulması, geliştirilmesi ve yaygınlaştırılması adına klinik eczacılara önemli rol düşmektedir. Bu derleme kapsamında enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde “deprescribing” uygulamalarına dair mevcut veriler incelenerek uygulamaların ve faydalarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Polifarmasi; deprescribing; enfeksiyon hastalıkları; ilaç etkileşimi; advers etki

ABSTRACT Polypharmacy is generally recognized as the use of more than the number of medications needed by the patient and is associated with negative health outcomes. The excessive number of prescribed medications is considered the most significant determinant of drug-drug interactions, treatment non-adherence, and, more importantly, adverse drug events. Deprescribing, which is part of the solution to the problems caused by polypharmacy and good prescription practices, is a new concept that involves discontinuing or reducing the dosage of medications to prevent and correct medication-related issues, improve treatment outcomes, and reduce costs. Especially in patients with polypharmacy, the benefit-risk ratio should be considered in the addition and discontinuation of antimicrobial agents. Deprescribing in the treatment of infectious diseases requires a comprehensive examination of the patient medications and clinical condition by the physician and pharmacist. This practice requires interruption of drug treatment, dose reduction or shortening the duration of treatment if potentially inappropriate and nonrational antimicrobial drug use is detected. It is essential to carefully evaluate the ongoing medications of patients receiving treatment for an infectious disease, especially considering their chronic conditions, when initiating the process of deprescribing. Effective collaboration among the physician, clinical pharmacist, and patient is vital for maximizing the advantages of deprescribing. Additionally, clinical pharmacists play a crucial role in promoting, improving, and widely implementing these practices in the healthcare sector. This review aims to examine the available data on deprescribing practices in the treatment of infectious diseases and to evaluate the practices and their benefits.

Keywords: Polypharmacy; deprescribing; infectious diseases; drug-drug interaction; adverse effects

Correspondence: Kübra Nur KARAKAYA

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Ankara, Türkiye

E-mail: kubra.karakaya@iskoop.org

Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 27 Oct 2023

Received in revised form: 08 Mar 2024

Accepted: 12 Mar 2024

Available online: 24 May 2024

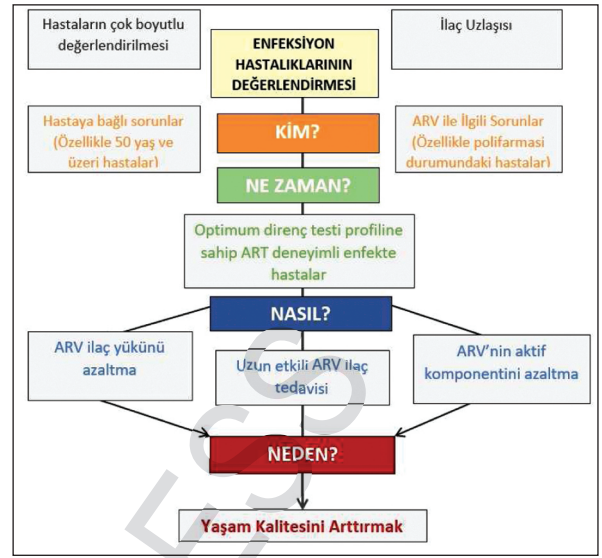
2630-5569 / Copyright © 2024 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



İlaçlar doğru endikasyonlar için kullanıldığında önemli klinik faydalar sağlamaktadır. Özellikle antimikrobiyal tedaviler milyonlarca insanın hayatta kalmasını sağlamıştır ve 20. yüzyılın en önemli buluşları arasında yer almaktadır. Ancak, reçete edilen ilaç sayısındaki artış; ilaç-ilaç etkileşimlerinin, tedaviye uyumsuzluğun ve daha önemlisi advers ilaç reaksiyonları gibi istenmeyen olaylar için en önemli etkenlerden biri olarak görülmektedir. “Deprescribing”, dünyada ve ülkemizde literatüre yeni girmiş, ilaç yükünün azaltılmasını hedefleyen bir kavramdır. İlaç yükü ise “tedavinin zararlarının faydalarına daha ağır bastığı, birden fazla ilacın aynı anda kullanımı” anlamına gelmektedir.¹ “Deprescribing”, henüz yaygın olarak kullanılan ve standart hâle gelmiş bir Türkçe karşılığı olmamakla birlikte “ilaç azaltılması”, “reçeteden ilaç çıkarılması”, “ilaç kesilmesi”, “ilaç eksiltilmesi”, “ilaç atım” önerilen bazı Türkçe karşılıklar arasındadır.

“Deprescribing”, en sade hâliyle, hastaya zarar verebilecek veya artık fayda sağlayamayacak ilaçların dozunun azaltılmasını veya bırakılmasını içeren, planlı ve denetimli bir süreç olarak tanımlanmaktadır.² Hastaya reçete edilen ilaçlar tanı anında uygun olsa da sonrasında sağladıkları yarar devam etmeyebilir veya sağlayacakları yarardan daha fazla zarar verme potansiyeline sahip olabilirler. “Deprescribing” ile yüksek dozları azaltmak veya endikasyonu olmayan ilaç tedavilerini durdurmak, doğru ve akılcı ilaç tedavisinin bir parçasıdır. Veriler, ilaç hatalarının ve advers olayların hastaların sağlığına ve yaşam kalitesine önemli ölçüde zarar verebildiğini göstermektedir. Bununla birlikte, ilaçların kullanımıyla ilişkili zararların, incelenen olguların büyük çoğunluğunda, önlenemez olduğu düşünülmektedir.^{3,4} Dolayısıyla bu sorunu etkili bir şekilde ele almak için eş güdümlü çabalara olan ihtiyacın aciliyeti gözler önüne serilmektedir.

Hastaların kullandığı tüm ilaçlar sağlık profesyonelleri, özellikle bu konuda uzmanlaşmış eczacılar ve hekimler tarafından düzenli olarak gözden geçirilmelidir. Bu gözden geçirme süreci “ilaç kullanımının incelenmesi (İKİ)” kavramıyla tanımlanmaktadır ve önceden belirlenmiş kurallara uygun olarak yürütülmesi gerekmektedir.⁵ İKİ; eczacıların; hastanın ilaç kullanımını konusundaki farkındalığını artırmak, hasta



ŞEKİL 1: ARV: Antiretroviral.

tercihlerini dikkate almak ve nihayetinde tedaviye uyumu optimize etmek için hastalarla iş birliği yapmak, zaman zaman diğer sağlık çalışanlarının da dâhil olduğu bir gözden geçirme süreci olarak açıklanmaktadır. Bu hizmet özellikle çok fazla sayıda ilacı aynı anda kullanan, kronik hastalıkları nedeniyle tedavi gören ve aynı zamanda tanımlanmış tedaviye uyum sorunları olan hastalar için önem taşımaktadır. Kullanılan ilaçların birbirleriyle ve hastanın mevcut sağlık sorunlarıyla etkileşimleri, ilaç-endikasyon uyumu, gerekli tedaviyi sağlayacak minimum ilaç dozu, dozlama sıklığı gibi ilaçla ilgili parametreler değerlendirilirken, hasta öyküsü ve hastanın tedaviye uyumu da kontrol edilmelidir. “Deprescribing” uygulamaları bu aşamada tedavi gidişatına dâhil edilmelidir. Yapılan incelemeler sonucunda fazla ya da gereksiz olduğu kanısına varılan ilaçlar kesilmeli ya da doz azaltılması düşünülmelidir.

POLİFARMASİNİN BERABERİNDE GETİRDİĞİ ZORLUKLAR

Gün içerisinde 3’den fazla ilaç ile tedavisini sürdüren çoğu hasta, bu ilaçların bazılarını kombine preparatlar olarak kullanıyor olsa dahi günde en az 2 dozlamaya ihtiyaç duymaktadır. Günlük ilaç dozu sayısındaki artış ile hastanın tedaviye uyumu olumsuz etkilenmektedir. Hastanın tedavisine eklenen her yeni

ilaç, tedavi rejiminin karmaşıklığını daha da artırmaktadır.⁶

Çoğu zaman reçeteye tabi olmayan ilaçlar, bitkisel ürünler ve gıda takviyeleri bir sağlık profesyoneli önerisi olmadan kullanılmaktadır. Bu tür kullanımlarda hastalar, ilaç reçeteleme sırasında hekimini bilgilendirmeyi unutabilmekte ya da göz ardı edebilmektedir.

Birden fazla sayıda kronik hastalığı olan kişilerin; diyabet tedavisi için enjeksiyonlar, kardiyovasküler hastalıkların tedavisi için tablet ve kapsüller, ağrı için transdermal yamalar ve astım/kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) için inhalerler gibi farklı dozaj şekillerinde ilaç tedavisi alması gerekmektedir. Hasta için birbirlerinden oldukça farklı dozaj şekillerine sahip olan tüm bu ilaçların kullanımını anlamak ve doğru bir şekilde uygulamak çaba gerektirmektedir. İnhaler ilaçlar başlı başına birçok hasta grubu için kullanım zorluğuna yol açmaktadır, çünkü her bir inhaler çeşidinin kullanım talimatları farklıdır. Bununla beraber hastanın herhangi bir bilişsel bozukluğu varsa ilaç kullanımı sırasında hata riski büyük ölçüde artabilmektedir.⁶

İlaçlar boyut ve şekil olarak çok farklı özelliklere sahip olabilmektedir. Eczanedeki jenerik ve orijinal ilaçların dış kutusu, ismi, blisteri gibi özellikleri hasta ilacı yeniden almak istediğinde değişmiş olabilir. Çoklu ilaç kullanımı olan bir hasta için bu durum da kafa karışıklığına sebep olabilmektedir.

Hastaların kullandığı ilaç sayısı arttıkça, ilaç etkileşimleri ve yan etki riski de çoğu zaman artmaktadır. Yan etkiler bazı durumlarda hastaların ilacı almayı kendi kararları ile bırakmasına neden olacak kadar ciddi boyutlara ulaşabilmekte ve hastalar sağlık durumlarının kötüleşmesi riskiyle karşı karşıya kalmaktadır. İlaç yan etkilerini yönetmek için hastanın tedavisine başka bir ilaç eklenmesi (reçete kaskadı) de polifarmasiye yol açabilmektedir.⁶

Hastalar daha kırılgan ve aile üyelerinin desteğine bağımlı hâle geldikçe, ilaç yükü aile üyelerini de etkilemeye başlamaktadır. Hastanın sağlık sigortası kapsamına ve reçeteli ilaçların artan fiyatlarına bağlı olarak polifarmasi, mali olarak da aile bütçesini zorlayabilmektedir.⁶

ENFEKSİYON HASTALIKLARININ TEDAVİSİNDE DEPRESCRİBİNG

Bilindiği gibi bulaşıcı hastalıklar bugün hâlâ önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir. Özellikle son birkaç yılda, yeni hastalıkların [şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüs-2 (severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 “SARS-CoV”), Orta Doğu solunum sendromu-koronavirüs, koronavirüs hastalığı-2019 (coronavirus disease-2019 “COVID-19”)] ortaya çıktığı, bilinen patojenlerin (Ebola virüsü, Zika virüsü gibi) yayılımının arttığı ve mevcut antimikrobiyal ajanlara karşı ilaç direnci geliştiği (örneğin çoklu ilaca dirençli tüberküloz) hatta halk sağlığı kapsamındaki eksiklikler nedeniyle kontrol altına alınmış bazı hastalıkların (örneğin kızamık) yeniden ortaya çıktığı görülmektedir. Öte yandan enfeksiyonu izlemek, önlemek, teşhis etmek ve nihayetinde tedavi etmek için yeni yöntemler kullanan çok yönlü yaklaşımlar üzerinde de çalışılmaktadır. Bir enfeksiyon hastalığı ortaya çıktığında, hastaların etkili ilaçlar ve uygun dozaj ile hızlı bir şekilde tedavi edilmesi gerekmektedir.⁷ Bununla beraber polifarmasi durumunda olan, hamile, çocuk ya da yaşlı veya birden fazla kronik rahatsızlığı bulunan özel grup hastaların enfeksiyon hastalıkları sonucunda hastaneye yatması durumunda, ilaç yükünün dikkatli ve doğru bir şekilde azaltılması için sağlık profesyonelleri tarafından güncel ilaç listesinin hazırlanıp uygulamaya geçirilmesi oldukça önem taşımaktadır. Bu noktada hastaların devamlı kullandığı ilaçlar ile enfeksiyon hastalığının tedavisinde kullanılması zorunlu olan ilaçlar; herhangi bir etkileşim durumu olup olmadığı, varsa farklı önlemler ile etkileşimin önüne geçilip geçilemeyeceği, ilaçların advers etkileri ve uygulanması durumunda hastadaki yarar-zarar ilişkisi gibi parametreler göz önünde bulundurularak incelenmelidir.

Enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılan antimikrobiyal ajanlar; son derece önemli ilaçlardır. Antimikrobiyal tedavinin akılcı bir şekilde uygulanması; sağkalım, komplikasyon ve kronikleşmenin önlenmesi, hastalık şiddet ve süresinin kısaltılması açısından önem taşımaktadır. Bununla birlikte, akılcı olmayan antimikrobiyal ajan kullanımı ile artan direnç gelişimi, günümüzde kullanılan ve gelecekte kullanılacak olan antimikrobiyal ilaçların et-

kinliğini tehdit etmektedir. Özellikle gram pozitif ve negatif bakterilerdeki çoklu ilaca dirençli suşların, geleneksel antimikrobiklerle tedavi edilmesi zor enfeksiyonlara yol açtığı görülmektedir.⁸ Çalışmalara bakıldığında bakım ortamlarındaki antibiyotik reçetelerinden neredeyse %75'inin ya klinik olarak endike olmadığı ya da yanlış süre veya dozda reçete edildiği görülmektedir.⁹ Etkili antibiyotiklere direnç gelişmesi sonucunda yoğun bakım, organ nakli, kanser kemoterapisi, yeni doğan bebeklerin bakımı veya kalça ya da diz protezi ameliyatı gibi yaygın tedavi seçeneklerinin uygulanması zorlaşacaktır.

Çoğu antimikrobiyal ajan, enfeksiyonla mücadele ederken, vücudun normal florasını oluşturan yararlı mikroorganizmalara da zarar vermektedir. Bu durum bağışıklık sistemini daha da zayıflatarak fırsatçı enfeksiyonlara zemin hazırlarken gastrointestinal sistem üzerinde de birçok istenmeyen etkiye neden olabilmektedir. Enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde “deprescribing” uygulaması, antimikrobiklerin hastalığı tedavi ederken hasta vücuduna en az zararı vermesini de amaçlamaktadır. Hastanın hâlihazırda kullandığı diğer ilaçların listesi incelenir, antimikrobiyal tedavi ile oluşabilecek ilaç etkileşimleri belirlenir ve gerekli kaynaklardan yararlanılarak enfeksiyon hastalığı için kullanılacak ilaca karar verilebilir ya da ilaç tedavilerinin gerekliliği tartışılarak kullanılan ilaçların kesilmesi düşünülebilir.¹⁰

Diğer bir taraftan hastada görülebilecek atipik bulguların, yüksek kolonizasyon oranlarının, artan dekompanasyon riskinin çoğu zaman antibiyotik tedavisini destekleyici etkenler olduğu unutulmamalıdır. Bu sebeplerle özellikle yaşlı erişkinlerde “deprescribing” uygulamasında antibiyotik kullanım süresinin kısaltılması, ilaç kullanımını reddetmekten daha güvenli bir yol olabilmektedir.¹¹

Konu ile ilgili çalışmalar kısa süreli antibiyotik tedavisinin birçok enfeksiyon türü için geleneksel, uzun süreli antibiyotik tedavisi kadar iyileşme sağladığı ve düşük yan etki görülme sıklığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir.^{12,13} Konu ile ilgili Amerikan Hekimler Koleji, idrar yolu enfeksiyonları, zatürre, KOAH, akut bronşit ve selülit için kısa süreli antibiyotik öneren yeni kılavuzlar yayımlamıştır:

1. Klinisyenler, KOAH alevlenmeleri ve bakteriyel bir enfeksiyonun klinik belirtilerini gösteren (artan nefes darlığı ve/veya balgam hacminin, balgam pürülansının artışı) akut komplike olmayan bronşitli hastaları tedavi ederken antibiyotik tedavi süresini **5 gün** ile sınırlamalıdır.¹⁴

2. Klinisyenler Toplum Kökenli Pnömoni (TKP) için en az **5 günlük** antibiyotik tedavisine başlamalıdır. Tedavinin uzatılmasına; yaşamsal belirtilerin düzelmesi, yemek yeme yeteneği ve normal mental durumu içeren klinik stabilitenin doğrulanmış ölçümlerine göre karar verilmelidir. Metaanalizlere ve randomize kontrollü çalışmalara dayanan mevcut kanıtlar, TKP için yaygın uzun süreli tedavinin aksine daha kısa süreli antibiyotik kullanımını desteklemektedir.¹⁵

3. Kadınlarda komplike olmayan bakteriyel sistit görüldüğünde, klinisyenler **5 gün** nitrofurantoin, **3 gün** trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMZ) veya tek doz fosfomisin içeren kısa süreli antibiyotik reçete etmelidir. Komplike olmayan piyelonefritli erkek veya kadın hastada antibiyotik duyarlılığına göre ya florokinolonlarla (**5-7 gün**) ya da TMP-SMZ (**14 gün**) ile kısa süreli tedavi önerilmelidir.¹

4. Klinisyenler, özellikle kendi kendini izleyebilen ve birinci basamakta yakın takip gerektiren pürülan olmayan selülitli hastalar için, streptokoklara karşı etkili **5-6 günlük** bir antibiyotik kürü kullanmalıdır.¹⁷

Enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde “deprescribing” için görece yoğun çalışılan gruplar ise insan immün yetmezlik virüsü [human immunodeficiency virus (HIV)] ile yaşayan bireyler ve COVID-19 gibi pandemiler sırasında tedavi edilen hastalar olarak görülmektedir.

HIV ENFEKSİYONUNUN TEDAVİSİNDE DEPRESCRİBİNG

Son yıllarda polifarmasinin HIV ile yaşayan kişilerde önemli ancak yeterince anlaşılmamış klinik bir sorun olarak görülmesinin yanında, onlarca yıllık antiretroviral (ARV) tedaviden sonra bile, hâlâ yeni yan etkilerin bildirilmesi ve modern tek veya iki ilaçlı rejimler ile uzun etkili tedavinin mevcudiyeti; “deprescribing” uygulamasının tedaviyi rasyonelleştirmek

adına iyi bir yol olduğunu düşündürmüştür.¹⁸⁻²⁰ HIV ile yaşayan bireylerin çoğu ilaç alımını HIV damgasını hatırlatan bir şey olarak algılamakta; psikolojik olarak yıprandığını ve hayat kalitesinin düştüğünü ifade etmektedir. Uzun etkili ARV ilaçlar, bu durumun önüne geçmek için umut vadetmektedir.¹⁹

Bir kohort çalışması, farklı yaş gruplarındaki HIV ile yaşayan kişilerde polifarmasi prevalansının %9-35 (İspanya’da erkeklerde %8,9 ve kadınlarda %11,3, İtalya’da %9, Kanada’da %32,2 ve Amerika’da %35) arasında değişmekte olduğunu göstermektedir. Ayrıca bu yaygınlık, 65 yaş ve üzeri kişilerde çarpıcı biçimde de artmaktadır.^{20,21} HIV ile yaşayan bireylerde “deprescribing” uygulamalarının faydasını araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Mevcut bu çalışmalar da HIV ile ilişkili komorbiditeler için kullanılan ARV dışı tedavinin kesilmesine veya ARV’ler ile eş zamanlı kullanılan ilaçlar arasındaki ilaç-ilaç etkileşimlerinin yönetimine odaklanmıştır.^{22,23}

HIV enfeksiyonunda sistematik bir “deprescribing” sürecinin, öncelikle ilaca bağlı yük ve hastanın yaşadığı ilaç deneyimine dayandırılması gerekmektedir.²⁴ Yararlanılabilecek kaynak olarak bilimsel kanıtlara dayalı ve uzmanlar tarafından desteklenen, geriatrik popülasyon için uygun olmayan ilaçların geri çekilmesi ile ilişkili Beers ve START/STOPP kriterleri önerilmekte, uygulamayı kolaylaştırıcı algoritmalar geliştirilmektedir.^{25,26}

HIV ile yaşayan bireyler için ARV tedavide “deprescribing” uygulanması adına 3 temel strateji düşünülmektedir:

1. ARV ilaç yükünün azaltılması,
2. ARV tedavisinin 2’li ilaç rejimine indirgenmesi,
3. Uzun etkili ARV kullanımına geçilmesi.

HIV ile yaşayan kişilerde ART için “deprescribing” uygulaması, ancak tedavinin basitleştirilmesiyle sağlanabilmektedir. Konuyla ilişkili kanıtlara dayandırılan dramatik olumsuz sonuçlar da göz önüne alındığında, ARV ilaçların tümüyle bırakılması güvenli ya da uygulanabilir bulunmamaktadır. ART’de 3’lü ilaç rejiminden 2’li ilaç rejimine geçiş bile mutasyon, immünolojik durum ve kullanılan ön-

ceki ilaçlar açısından kişiselleştirilmiş bir yaklaşım ile incelenerek uygulanabilmektedir.²⁰ Bu hasta merkezli hassas ilaç yaklaşımında, hastanın ARV ilaç geçmişi, kullanılan her ilacın endikasyon ve komorbiditesi, hastanın işlevselliği (fiziksel, bilişsel ve sosyal), yaşam kalitesi, ilaçlardan aldığı sonuçlar, ilaç direnç testlerinin sonuçları ve tercihleri dikkate alınarak analiz edilmektedir.

Sonuç olarak; yapılan çalışmalar ile genel popülasyondan elde edilen kanıtlar, “deprescribing”in; doğru ve kontrollü bir yaklaşım ile uygulanabilir ve güvenli olduğunu aynı zamanda HIV enfekte kişilerde polifarmasi ile ilişkili bazı riskleri azaltabileceğini göstermektedir.²⁷ Bununla beraber ARV tedavilerde “deprescribing” uygulanmasına ilişkin spesifik çalışmalar da geliştirilme aşamasındadır.

COVID-19 ENFEKSİYON TEDAVİSİNDE DEPRESCRİBİNG

SARS-CoV-2 enfeksiyonu, yeni bir koronavirüsün neden olduğu, Aralık 2019’da Çin’in Wuhan şehrinde tespit edilen ve sonrasında büyük bir pandemiye yol açan, primer olarak solunum yollarını tutan multisistemik bir hastalıktır. Birçok ülkeden elde edilen veriler, her yaştan kişinin COVID-19 ile enfekte olabileceğini ancak en büyük ölüm riskine yaşlı nüfusun sahip olduğunu göstermektedir. Virüsün bireyler arasında bulaşması, solunum damlacıklarının aktarımı yoluyla olmaktadır. Bu nedenle yayılmayı azaltmak için küresel olarak, sosyal mesafe ve enfekte kişilerin izolasyonuna yönelik protokoller uygulanmıştır.²⁸ “Deprescribing” dâhil olmak üzere doğrudan hasta etkileşimlerini içeren ve temel sağlık hizmetlerinin dışında kalan uygulamalara da geçici süreliğine ara verilmesi COVID-19 pandemisinin halk sağlığı üzerinde yaratmış olduğu aksaklıklardır.²⁹ Hastaların yaşam kalitesini korumak veya iyileştirmek ile ilaçların hastalara verebileceği zararı ve sağlık harcamalarını azaltmak için “deprescribing” her zaman ve koşulda gerekli olmaktadır. Bununla beraber pandemi süreci “deprescribing”e olan ihtiyacı artırmış olsa da uygulanmasını bir o kadar zorlaştırmıştır. “Deprescribing”in başarısı; hastalar, bakıcılar ve sağlık pratisyenleri arasındaki iş birliğine bağlıdır ve COVID-19 nedeniyle bu etkileşimlerin kesintiye uğ-

raması, başarı beklentisini de düşürmektedir. COVID-19 enfeksiyonu, yaşlı popülasyonda ve mevcut komorbiditeleri olan bireylerde ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Güncel bir ilaç listesi hazırlanarak mevcut ilaç yükünün azaltılması bu hastaların enfeksiyon riski ve hastaneye yatış ihtimali için önemli rol oynamaktadır. Enfeksiyon durumu ile “deprescribing” uygulamasını ilişkilendirmek için ilaçlar incelendiğinde düzenlenebilecek birkaç nokta dikkat çekmiştir. Pandemi süresince gazetelerde, tıp dergilerinde ve sosyal medyada bazı ilaçların COVID-19 enfekte kişilerde güvenliğine dair içerikler paylaşılmaktaydı. Endişelerin çoğu anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 [angiotensin-converting enzyme 2 (ACE-2)] rolü üzerineydi ve bazı kesimler ACE-2 etkinliğini artıran ilaçların ciddi ve ölümcül COVID-19 gelişme riskini artırıp artırmayacağını sorgulamaktaydı. Bu endişenin sebebi SARS-CoV-2’nin, tıpkı SARS-CoV gibi ACE2’yi giriş reseptörü olarak kullanmasıydı.³⁰ Yanıt olarak, Avrupa İlaç Ajansı ve diğer ilgili kuruluşlar, ACE-2 etkinliğini artırabilen ilaçların (örneğin nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar), ACE inhibitörlerinin ve anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin kullanımına ilişkin açıklamalar yayınlamıştır. Açıklamaların sonucunda, toplumda COVID-19 gelişmiş veya gelişme riski yüksek olan kişilerde bu tür ilaçların kullanımının kesilmesi ya da değiştirilmesi için herhangi bir kanıt olmadığı anlaşılmıştır.³¹⁻³³

Bununla beraber ACE inhibitörlerinin kardiyovasküler olaylara karşı koruma sağladığı, Tip II diyabet insidansını azalttığı, yüksek kardiyovasküler risk profiline sahip yaşlı erişkinlerde potansiyel olarak yararlı etkiye sahip olduğu ve hatta kişinin ileri yaşlarında iskelet kası üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir.³⁴ Bu durum, COVID-19 enfeksiyonundan etkilenen kritik hastaların genellikle diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar gibi komorbiditelerden etkilendiği düşünüldüğünde önem taşımaktadır. Ancak ACE inhibitörlerinin COVID-19 enfeksiyonunda sıkça görülebilen semptomlardan öksürüğü artırabileceği de göz ardı edilmemelidir. Bu ve benzer durumlar hekimi ve hastayı, bir ilaca devam etmenin teorik zararı ve bilinen yararı arasında denge kurma gibi zor bir görevle karşı kar-

şıya bırakmaktadır.³⁵ Akıllara gelen bir başka durum, pnömoniye ve diğer olumsuz solunum etkilerine neden olma riskinde küçük de olsa bir artışla ilişkili ilaçlardır. Hekim ve eczacılar; proton pompası inhibitörleri, opioidler, benzodiazepinler, antipsikotik ilaçlar ve antikolinergik aktiviteye sahip ilaçları gözden geçirmeli ve zarar potansiyeli ilacın yararından ağır bastığında “deprescribing” düşünmelidir.³⁶ Sonuç olarak COVID-19’dan önce “deprescribing” uygulamalarının önünde birkaç engel bulunmaktadır, ancak pandemi, “deprescribing” girişimlerini daha da engelleyen ek zorluklara yol açmıştır ve hastaların ilaçlarında acil bir değişiklik yapılmasını destekleyecek açık kanıtlar olmadıkça, “deprescribing” çalışmalarında pandemi süreci bitene kadar beklenmesi doğru bulunmuştur.³⁵

DEPRESCRİBİNG UYGULAMALARINDAKİ ENGELLER VE ECZACININ ROLÜ

“Deprescribing” uygulamasının sağlık alanında tanıtılması ve yaygınlaştırılmasının önünde bazı engeller de mevcuttur. Bu engellerden biri hasta bireylerin, içinde bulunduğu durumun kötüleşmesinden veya hastalığının tekrar etmesinden korkarak değişime karşı direnç gösterebilmeleridir.³⁷ Endişelerinde “deprescribing” ilişkin bilgi eksikliği, tedavi için uygun alternatiflerin olmaması, süreç boyunca sürekli bir desteğin bulunmaması, sağlık hizmetlerinin koordinasyonsuz sunumu, daha önce ilaç tedavisinin bırakılmasıyla ilgili olumsuz bir deneyim, hekimlerin “deprescribing” konusunda destekleyici olmayan tutumları, “deprescribing”e yönelik kılavuzların sınırlı mevcudiyeti ve çevre etkisi yadsınmaz.³⁷⁻³⁹ Diğer bir engel olarak “deprescribing” uygulamasında ortak karara varmak için sağlık çalışanları ve hasta arasındaki görüşmelerin gerçekleştirilebileceği süre sınırlıdır. Bu nedenlerle, ilaçlar gözle görülür bir soruna neden olmuyorsa, genellikle onlara devam etme eğiliminde olunduğu görülmektedir.³⁷⁻³⁹

“Deprescribing” sürecinin hastalar kadar hekimler üzerinde de mevcut tedavinin gidişatı konusunda endişe yarattığı göz ardı edilemez bir gerçektir. “Deprescribing” sürecine bağlı endişelerin üstesinden gelmenin yolu ise hastanın ve hekimin süreç boyunca bir klinik eczacıyla ortak çalışmasıdır. Basit

bir örnekle; hastanın tedavi sürecinde, özellikle bir takım reaksiyonların hastalık semptomlarıyla karıştırılabilmesi advers ilaç reaksiyonlarını tanımayı zorlaştırmaktadır. Bu durumda advers ilaç reaksiyonları konusunda uzman kişinin klinik eczacı olduğu ve sürece dâhil olma gerekliliği yadsınmaz. Klinik eczacı desteğiyle ilaca özgü faktörler hakkında ayrıntılı bilgi edinmek, “deprescribing” uygulanması veya ilaca aynı şekilde devam edilmesi konusunda karar verirken hastaların kendilerine daha fazla güvenmesini sağlayacaktır. Konuya ilişkin çalışmalarda da eczacının hasta danışmanı olarak rolünün sağlık sonuçlarını iyileştirdiği ve hasta memnuniyetini artırdığı desteklenmektedir.³⁶ “Deprescribing” için ekip tabanlı ve aşamalı bir hasta yaklaşımı, kararsız hastalara, gereksiz ilaçları azaltmaya başlamaları için eğitim ve destek sağlamayı amaçlamaktadır.

SONUÇ VE TARTIŞMA

İlaçlar tıbbi olarak oldukça değerli ve gerekli dahi olsa, tedaviye dâhil edilirken yarar-zarar oranının gözetilmesi gerekmektedir. “Deprescribing” uygulaması; gereksiz, gereğinden fazla ya da potansiyel olarak uygun olmayan ilaçların hekimler tarafından reçetelenmesi ya da hastaların reçetesiz bir şekilde temin edip kullanmasına bir tepki olarak açıklanmaktadır.

Gereksiz ilaçların çıkarılması, yararı olan uygun ilaçların tedavideki yeri hakkında daha fazla düşünülmesine izin verebilmektedir. Özellikle enfeksiyon hastalıklarında tedavi şeması çizilirken reçete edilecek ilaçlar kapsamlı bir şekilde düşünülmeli, hasta öyküsü (özellikle varsa alerji öyküsü, immün sistem fonksiyonları ve kullandığı ilaçlar) ayrıntılı alınmalı ve direnç gelişim riski düşünülerek hastanın tedaviye uyumu sağlanmalıdır.

Antimikrobiyal ajanlar, kronik hastalıkların tedavisinde kullanılan birçok ilaç ile etkileşebilmektedir. İlaçlar çeşitli mekanizmalar ile birbirlerinin kan konsantrasyonunu değiştirerek toksisiteye sebep olabilecekleri gibi birbirlerinin terapötik etkilerini basılayarak beklenen etkiyi de engelleyebilirler. Bu gibi durumlarda hekim ya da eczacı tarafından ilaçların kullanımını gözden geçirilmelidir. Antimikrobiyal ajanın hasta için gerekliliği, tedavi dozu ve süresi, di-

renç gelişim riski incelenmelidir. Aynı zamanda enfeksiyon hastalığı tedavi edilirken hastanın kullanmakta olduğu diğer ilaçların ne kadar etkili veya gerekli olduğu da tartışılmalıdır. Bu endişelerden bazılarının üstesinden gelmenin yolu, hastanın süreç boyunca bir klinik eczacıyla ortak çalışmasıdır.

Sonuçta “deprescribing” uygulamasında ortak karara varmak için görüşmelerin gerçekleşebileceği sınırlı bir süre bulunmaktadır. Bu nedenlerle, ilaçlar gözle görülür bir soruna neden olmuyorsa, genellikle onlara devam etmenin daha kolay olduğu düşünülmektedir. Yan etkiler, etkinlik eksikliği ve/veya etki-leşim potansiyeli nedeniyle özellikle yaşlı yetişkinler, çocuklar ve kronik hastalığı olanlar için uygun olmayan ilaçlardan kaçınılmalıdır. Hastanın bakım hedefleri, yaşam beklentisi bağlamında, detaylı incelemeler sonucu zararlar yararlarından ağır basıyorsa ilacın kesilmesi değerlendirilmelidir. “Deprescribing” uygulamalarından yararlanabilmek için hekim, klinik eczacı ve hasta iş birliği büyük önem taşımaktadır. Uygulamaların sağlık alanında gereken öneme kavuşturulması, geliştirilmesi ve yaygınlaştırılması adına klinik eczacılara büyük rol düşmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Kutay Demirkan; **Tasarım:** Emre Kara, Kutay Demirkan; **Denetleme/Danışmanlık:** Emre Kara, Kutay Demirkan; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Kübra Nur Karakaya; **Analiz ve/veya Yorum:** Kübra Nur Karakaya, Emre Kara, Kutay Demirkan; **Kaynak Taraması:** Kübra Nur Karakaya; **Makalenin Yazımı:** Kübra Nur Karakaya, Emre Kara, Kutay Demirkan; **Eleştirel İnceleme:** Kutay Demirkan; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Kübra Nur Karakaya

KAYNAKLAR

1. Pruskowski JA, Jeffery SM, Brandt N, Zarowitz BJ, Handler SM. How to implement deprescribing into clinical practice. *Journal of the American College of Clinical Pharmacy*. 2021;4(10):1348-57. doi:10.1002/jac5.1521
2. Jia Hao L, Omar MS, Tohit N. Polypharmacy and willingness to deprescribe among elderly with chronic diseases. *International Journal of Gerontology*. 2018;12(4):340-3. <https://doi.org/10.1016/j.ijge.2018.05.006>
3. McGrath K, Hajjar ER, Kumar C, Hwang C, Salzman B. Deprescribing: a simple method for reducing polypharmacy. *J Fam Pract*. 2017;66(7):436-45. PMID: 28700758.
4. Iyer S, Naganathan V, McLachlan AJ, Le Couteur DG. Medication withdrawal trials in people aged 65 years and older: a systematic review. *Drugs Aging*. 2008;25(12):1021-31. PMID: 19021301.
5. Marvin V, Ward E, Poots AJ, Heard K, Rajagopalan A, Jubraj B. Deprescribing medicines in the acute setting to reduce the risk of falls. *Eur J Hosp Pharm*. 2017;24(1):10-5. PMID: 28184303; PMCID: PMC5284469.
6. Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ*. 1997;315(7115):1096-9. PMID: 9366745; PMCID: PMC2127690.
7. Grubaugh ND, Ladner JT, Lemey P, Pybus OG, Rambaut A, Holmes EC, et al. Tracking virus outbreaks in the twenty-first century. *Nat Microbiol*. 2019;4(1):10-9. PMID: 30546099; PMCID: PMC6345516.
8. Friier M, Kumar K, Boutin A. Antibiotic resistance. *J Infect Public Health*. 2017;10(4):369-78. PMID: 27616769.
9. Michener A, Heath B, Crnich CJ, Moehring R, Schmader K, Mody L, et al. Infections in older adults: a case-based discussion series emphasizing antibiotic stewardship. *MedEdPORTAL*. 2018;14:10754. PMID: 30800954; PMCID: PMC6346280.
10. The Canadian Medication Appropriateness and Deprescribing Network [Internet] © 2023 Canadian Medication Appropriateness and Deprescribing Network [Cited: January 20, 2023]. Doctor, Do I Really Need An Antibiotic? Available from: <https://www.deprescribingnetwork.ca/blog/antimicrobial-resistance>
11. Advani SD, Schmader KE, Mody L. Clin-Star corner: what's new at the interface of geriatrics, infectious diseases, and antimicrobial stewardship. *J Am Geriatr Soc*. 2022;70(8):2214-8. PMID: 35704918; PMCID: PMC9378540.
12. Spellberg B. The new antibiotic mantra-"shorter is better". *JAMA Intern Med*. 2016;176(9):1254-5. PMID: 27455385; PMCID: PMC5233409.
13. Mauro J, Kannangara S, Peterson J, Livert D, Tuma RA. Rigorous antibiotic stewardship in the hospitalized elderly population: saving lives and decreasing cost of inpatient care. *JAC Antimicrob Resist*. 2021;3(3):dlab118. PMID: 34396124; PMCID: PMC8360295.
14. El Moussaoui R, Roede BM, Speelman P, Bresser P, Prins JM, Bossuyt PM. Short-course antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD: a meta-analysis of double-blind studies. *Thorax*. 2008;63(5):415-22. PMID: 18234905.
15. Tansarli GS, Mylonakis E. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of short-course antibiotic treatments for community-acquired pneumonia in adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(9):e00635-18. PMID: 29987137; PMCID: PMC6125522.
16. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al; Infectious Diseases Society of America; European Society for Microbiology and Infectious Diseases. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011;52(5):e103-20. PMID: 21292654.
17. Prokocimer P, De Anda C, Fang E, Mehra P, Das A. Tedizolid phosphate vs linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: the ESTABLISH-1 randomized trial. *JAMA*. 2013;309(6):559-69. PMID: 23403680.
18. Sabin CA, Harding R, Bagkeris E, Nkhoma K, Post FA, Sachikonye M, et al. Pain in people living with HIV and its association with healthcare resource use, well being and functional status. *AIDS*. 2018;32(18):2697-706. PMID: 30289809.
19. Guaraldi G, Milic J, Marcotullio S, Mussini C. A patient-centred approach to deprescribing antiretroviral therapy in people living with HIV. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(12):3425-32. PMID: 32747939.
20. Blanco JR, Morillo R, Abril V, Escobar I, Bernal E, Folguera C, et al; Gesida and SEFH. Deprescribing of non-antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020;76(3):305-18. PMID: 31865412.
21. Bastida C, Grau A, Márquez M, Tuset M, De Lazzari E, Martínez E, et al. Polypharmacy and potential drug-drug interactions in an HIV-infected elderly population. *Farm Hosp*. 2017;41(5):618-24. English. Erratum in: *Farm Hosp*. 2017;41(6):700. PMID: 28847251.
22. Greene M, Steinman MA, McNicholl IR, Valcour V. Polypharmacy, drug-drug interactions, and potentially inappropriate medications in older adults with human immunodeficiency virus infection. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(3):447-53. PMID: 24576251; PMCID: PMC4043391.
23. Evans-Jones JG, Cottle LE, Back DJ, Gibbons S, Beeching NJ, Carey PB, et al. Recognition of risk for clinically significant drug interactions among HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2010;50(10):1419-21. PMID: 20380564.
24. Mohammed MA, Moles RJ, Chen TF. Medication-related burden and patients' lived experience with medicine: a systematic review and metasynthesis of qualitative studies. *BMJ Open*. 2016;6(2):e010035. PMID: 26839015; PMCID: PMC4746464.
25. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(4):616-31. PMID: 22376048; PMCID: PMC3571677.
26. Hill-Taylor B, Sketris I, Hayden J, Byrne S, O'Sullivan D, Christie R. Application of the STOPP/START criteria: a systematic review of the prevalence of potentially inappropriate prescribing in older adults, and evidence of clinical, humanistic and economic impact. *J Clin Pharm Ther*. 2013;38(5):360-72. PMID: 23550814.
27. Page AT, Clifford RM, Potter K, Schwartz D, Etherton-Beer CD. The feasibility and effect of deprescribing in older adults on mortality and health: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(3):583-623. PMID: 27077231; PMCID: PMC5338123.
28. Bulut C, Kato Y. Epidemiology of COVID-19. *Turk J Med Sci*. 2020;50(S1):563-70. PMID: 32299206; PMCID: PMC7195982.
29. Elbeddini A, Prabakaran T, Almasalkhi S, Tran C, Zhou Y. Barriers to conducting deprescribing in the elderly population amid the COVID-19 pandemic. *Res Social Adm Pharm*. 2021;17(1):1942-5. PMID: 32499161; PMCID: PMC7256521.
30. Muralidar S, Ambi SV, Sekaran S, Krishnan UM. The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2. *Biochimie*. 2020;179:85-100. PMID: 32971147; PMCID: PMC7505773.
31. Torjesen I. Covid-19: ibuprofen can be used for symptoms, says UK agency, but reasons for change in advice are unclear. *BMJ*. 2020;369:m1555. PMID: 32303505.
32. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):e21. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2020;8(6):e54. PMID: 32171062; PMCID: PMC7118626.

-
33. European Medicines Agency [Internet]. © 1995-2024 European Medicines Agency [Cited: February 07, 2024]. EMA advises continued use of medicines for hypertension, heart or kidney disease during COVID-19 pandemic. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-advises-continued-use-medicines-hypertension-heart-or-kidney-disease-during-covid-19-pandemic>
 34. Castelli L, Loreti C, Coraci D, Fusco A, Biscotti L, Giovannini S, et al. Deprescribing in older adults during COVID-19 pandemic; Opportunity or risk? *Res Social Adm Pharm.* 2021;17(5):1024-5. PMID: 33288419; PMCID: PMC7704332.
 35. Phizackerley D. Deprescribing in the time of covid-19. *Drug Ther Bull.* 2020;58(6):82. PMID: 32354724.
 36. Bužančić I, Kummer I, Držaić M, Ortner Hadžiabdić M. Community-based pharmacists' role in deprescribing: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(2):452-63. PMID: 34155673.
 37. Zechmann S, Trueb C, Valeri F, Streit S, Senn O, Neuner-Jehle S. Barriers and enablers for deprescribing among older, multimorbid patients with polypharmacy: an explorative study from Switzerland. *BMC Fam Pract.* 2019;20(1):64. PMID: 31088397; PMCID: PMC6518702.
 38. Kuntz J, Kouch L, Christian D, Peterson PL, Gruss I. Barriers and facilitators to the deprescribing of nonbenzodiazepine sedative medications among older adults. *Perm J.* 2018;22:17-157. PMID: 29702055; PMCID: PMC5922966.
 39. Gillespie RJ, Harrison L, Mullan J. Deprescribing medications for older adults in the primary care context: a mixed studies review. *Health Sci Rep.* 2018;1(7):e45. PMID: 30623083; PMCID: PMC6266366.

ARTICLE IN PRESS