



11.

**ULUSAL
ACİL TIP KONGRESİ**

Rixos Sungate Hotel / Antalya

16-19 Nisan 2015

Yeni Antidotlar, yeni tedavi modaliteleri, kost etkinliğe

Doç. Dr. Yunsur Çevik

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Acil Tıp Kliniği



Plan

- Antidot?
 - Tarihi gelişim ve sınıflandırma
 - Yeni antidot var mı?
 - Antidotların yeni kullanımı var mı?
- Yeni tedavi modaliteleri var mı?
 - Var olan tedavi modalitelerinin yeni kullanımı?
- Kost etkinliğe?
 - Hesaplamalara neler dahil!!!



Antidot

- Zehirin toksikokinetik ve toksikodinamiğini değiştirebilen, kullanımı güvenli, zehirlenen kişide dikkate değer etkileri olan madde
- İdeal antidot;
 - hiçbir toksik etkiye sahip olmaması,
 - zehirlenme etkenine özgül olması,
 - ucuz ve kolay ulaşılabilir olması



Tarihi Gelişim

- Yunan şifa tanrıçası Panacea'nı her hastalığı iyileştiren bir iksire sahip olduğu söylenir (Tiryak)
- İlk Tiryak, Kos adasında Eskülap tapınağında taş üzerinde kayıtlı
 - Kekik, cavşır, mür, anason tohumu, rezeneve maydanos içeren karışım
 - Zehirli hayvan ısırıklarında etkiliymiş...



Tarihi Gelişim

- Roma döneminde Tıp Lideri Galen
- 70'den fazla madde içeren Tiryak (antidot)
- Horozlarda çalışma
- Yılan ısırığı sonrası Tiryak verilen horozlar yaşarken verilmeyenler hızla ölmüş



Giriş

- Etik (onam) zorluk
- Kaynak problemi
- Zehirlenmelerin ilaç firmalarının ilgisini çekecek kadar fazla olmaması
- Yetim ilaçlar...
- Yeni antidot bu nedenle az-yok...

Antidot etken madde	Ulusal Zehir Danışma Merkezi antidot listesi	Antidotun adı
4-metil pirazol (fomepizol sülfat)		FOMEPIZOL
Botulismus polivalan antiserum (A-B-E)		BOTULİSMUS ANTİTOKSİN
Calcium ededate sodyum		CALCIUM EDEDAT DE SODIUM %5
Dicobalt EDTA		KELOCYANOR %1.5
Digoksin immün fab		DIGIFAB
Dimercaprol		BAL
DMPS		DIMAVAL
D-penisilamin		METACAPTASE
Etil alkol		ETİL ALKOL %10
Hydroxocobalamin		CYANO KİT 2.5 mg
Metilen mavisi		METİLEN MAVİSİ %1
Physostigmine		ANTICHOLIUM
Pralidoksim		CONTRATHION
Silibinin		LEGALON-SİL
Succimer (DMSA)		SUCCICAPTAL



Sınıflandırma

- 4 ana grup
- 1) kimyasal antagonistler
- 2) fizyolojik antagonistler
- 3) farmakolojik antagonistler
- 4) metabolizma düzeyindeki antagonistler



Kimyasal antagonistler

Zehir

antidot

Civa, arsenik, bizmut,

Kadmiyum.....dimerkaprol

Kurşun.....kalsiyum disodyum EDTA,
penisilamin,dimerkaprol

Demir bileşikleri.....desferrioksamin(deferoksamin)

Bakır ve altın bileşikleri.....penisilamin

Heparin.....protamin sülfat

Asetaminofen(parasetamol).....N-asetilsistein

Siyanürler ve sodyum

Nitroprusiyat..... hidroksikobalamin



Fizyolojik Antagonistler

- Zehirlenme etkeni tarafından etkilenen yapılar üzerinde zıt yönde etki yapan maddeler

Konvülsiyon yapıcı maddeler.....diazepam,barbitüratlar

Vazokonstriktör ilaçlar.....nitritler ve diğer vazodilatörler

Amfetaminler.....klorpromazin ve türevleri

İzoniazidpridoksin



Farmakolojik antagonistler

- Zehirlenme etkeninin etkilediği reseptörü bloke ederek antidotal etkinlik yaparlar

Narkotik analjezikler.....naloksan

Muskarinik ilaçlar ve antikolinesterazlar.....atropin

Atropin.....fizostigmin

Histamin.....antihistaminikler



Metabolizma düzeyindeki antagonistler

- Oral antikoagülanlar.....K-vit
- Karbonmonoksit.....saf oksijen
- Methotreksat.....folinik asit
- Metil alkol ve etilen glikol.....etanol
- Siyanür.....sodyum tiyosülfat
- Asetaminofen.....N-asetilsistein
- Organofosfatlı zehirlenme.....pralidoksim, obidoksim
- Methemoglobinemi.....metilen mavisi



Hangi Antidotlar Hastane stoklarında bulunmalı?





**EXPERT CONSENSUS GUIDELINES FOR STOCKING OF ANTIDOTES
IN HOSPITALS THAT PROVIDE EMERGENCY CARE. Dart RC et al.**

Ann Emerg Med 2009;54:386

- Antidotların yetersiz stoklanması iyi bilinen bir problem.
- Guideline'lar gözden geçirilerek,
- 100 kg'lık bir yetişkin için stoklanması gerekli antidothar ?
- 24 antidoth göz önüne alınmış,
- 12 antidothun acil servis stoklarında olması gerektiğı vurgulanmış.



EXPERT CONSENSUS GUIDELINES FOR STOCKING OF ANTIDOTES IN HOSPITALS THAT PROVIDE EMERGENCY CARE. Dart RC et al.

Ann Emerg Med 2009;54:386

- Bunlar :
 - Atropin,
 - Kalsiyum glukonat,
 - Siyanid antidot kiti veya hidroksikobalamin,
 - Digoksin immün Fab,
 - Flumazenil,
 - Glukagon,
 - Metilen mavisi,
 - Naloksan,
 - Fizostigmin,
 - Pridoksin
 - ve sodyum bikarbonat olarak belirtilmiştir



EXPERT CONSENSUS GUIDELINES FOR STOCKING OF ANTIDOTES IN HOSPITALS THAT PROVIDE EMERGENCY CARE Dart RC et al.

Ann Emerg Med 2009;54:386

- 9 antidot ise 1 saat içinde ulaşılabilir olmalı;
 - Asetilsistein,
 - Polivalan Yılan antivenomu,
 - Polivalan immün Fab,
 - Mercan yılanı antivenomu,
 - Deferroksamin,
 - Dimerkaprol,
 - Etanol veya fomepizol,
 - Oktreotid,
 - Potasyum iyodid
 - ve pralidoksim.



EXPERT CONSENSUS GUIDELINES FOR STOCKING OF ANTIDOTES IN HOSPITALS THAT PROVIDE EMERGENCY CARE Dart RC et al.

Ann Emerg Med 2009;54:386

- Flumazenil ve fizostigmin pahalı olsa da acil servis stoklarında olmalı.
- Crotalide antivenin çok pahalı (18-36 bin dolar), bölgesel riskler göz önüne alınmalı
 - bulundurulması zorunlu olmayabilir.

Acil Serviste İntravenöz Lipit Emülsiyon Tedavisi



- Yumurta fosfolipitleri ve soya yağının sudaki emülsiyonu
- Oral alım probleminde yağ, besin ve kalori kaynağı olarak kullanılır.
- İntravenöz lipit %10, %20, %30 solusyonlar
 - 100, 250, 500 ve 1000 mL formlara sahip



Acil Serviste İntravenöz Lipit Emülsiyon Tedavisi

- Etki mekanizması,
 - **1. intravasküler lipit çamuru:** liposulübl ilaç ve kimyasalları bağlar, çökelti yapar
 - **2. Pozitif inotrop etki:** Bupivakain myokardın yağ asidi kullanımını önler. İntravenöz lipit bu kardiyotoksik etkiyi ortadan kaldırır.



Acil Serviste İntravenöz Lipit Emülsiyon Tedavisi

- İlk bildirim 2006 (58 yaş E)
 - Bupivakain sonrası arrest, 15 dakika KPR'ye yanıt yok
 - 100 mL %20 lipit iv, 15 sn sonra kalp hızı ve kan basıncı düzeliyor
 - Şu anda Piyasada pek çok form var..
 - Intralipid, Liposyn, Medialipid, SMOFlipidTM, ClinOleic



Literatürde İntravenöz Lipit Emülsiyon Tedavisi

- Lokal anestezi toksisitesinde hala ilk tedavi rejimi,
- Pek çok ilaç overdozunda kullanılmış, çok sayıda case report
- İlginç şekilde tüm olgularda olumlu sonuçlar,
- Yan tutma!!!, zira randomize kontrollü bir çalışmaya rastlamadık.
- 94 makale ve 40 abstract bulduk. Çok farklı ilaçlar için kullanılmış



Literatürde İntravenöz Lipit Emülsiyon Tedavisi

- **Lokal anestezikler** (özellikle bupivakain)
- **Antidepresanlar** (Amitriptilin, Sitalopram, Bupropion ve venlafaksin)
- **Antipsikotikler** (ketiapin ve olanzapin)
- **Kardiyovasküler ilaçlar** (Ca kanal blokerleri, beta blokerler ve antiaritmikler)
- Baklofen, Lamotrigin, ve Klorokin ile ilgili vakalar da var.
- İlginç olan sadece lipofilik ilaçlarda değil hidrofilik ilaçlarda da (ör. **Metoprolol, atenolol, labetolol ve amfetamin** gibi) pozitif sonuçlar bildirilmiş ??
- Negatif sonuç olarak sadece iki vakada uygulamadan kısa süre sonra asistoli bildirilmiştir



Lipit Tedavisinde Etkili ve Rasyonel Doz Ne Olmalı?

- Çok yüksek dozlarda, akut solunum sıkıntısı sendromu
- FDA; maksimum doz 12.5 mL/kg/gün önerisi
- Optimal lipit tedavisi;
- **Önce 1.5 ml/kg/ bolus, sonra 0.25 mL/kg/dakika sadece 3 dakika için, sonra 0.025 mL/kg/dakika 6.5 saate kadar (trigliserid düzeyleri takip edilmeli 1000mg/dL altında olmalı).**
- Daha farklı deliller elde edilinceye kadar en optimal yol bu şekildedir.



- Bir hastanın tedavisi için gerekecek yaklaşık 12 paket 500 mL 20% Intralipid
 - maliyeti yaklaşık 620.28\$
 - veya bir paket kabaca 51.69 \$

Cao D, Heard K, Foran M, Koyfman A. Intravenous lipid emulsion in the emergency department: a systematic review of recent literature. J Emerg Med. 2015 Mar;48(3):387-97



Opioid Toksisitesinde İntranazal Nalokson

- Randomize kontrollü çalışma
- Toplam **100 opioid** overdozu olan hasta
- iki grup : **50 iv, 50 intranazal nalokson** grubu (her bir gruba 0.4 mg)
- Sonuçları değerlendirirken;
 - nalokson öncesi ve sonrası bilinç düzeyi (GKS),
 - vital bulgular,
 - yanıt zamanı,
 - oksijen saturasyonu,
 - hastanede kalış süresi
 - ve yan etkiler değerlendirilmiş
- **Sonuç:** İntranazal naloksan, opioid overdozuna bağlı SSS depresyonu ve solunum depresyonunda kullanıldığında iv naloksan kadar etkili



Yeni Kuşak Antikoagülanların Antidotu Var mı?

- Son yıllarda kullanıma giren yeni antikoagülanlar: **dabigatran, rivaroksaban, apiksaban, edoksaban**
- Bu ajanlarla meydana gelen kanamalarda şu an kullanılan tedavi yolu:
 - Destek tedavi (sıvı, eritrosit, kanama kaynağı kontrolü)
 - Antikoagülanların kesilmesi
 - Erken alımlarda aktif kömür
- Nonspesifik prokoagülanlar (prothrombin Kompleks konsantreleri ve aktive faktör VIIa) ciddi kanamalarda kullanılmış.
- Şimdi bazı spesifik antidotlar geliştirilme aşamasında:



Yeni Kuşak Antikoagülanların Antidotu Var mı?

- Idarucizumab (BI 655075; Boehringer Ingelheim) bir Fab fragmanı ve ***dabigatran*** ***spesifik*** bir antidot.
- Andexanet alfa (r-Antidote, PRT064445; Portola Pharmaceuticals) enzimatik olarak inaktive edilmiş faktör Xa'nın kesilmiş formu olup, **faktör Xa inhibitörlerine** (***rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban***) bağlanarak etkilerini geri döndürür
- Aripazine (PER-977, ciraparantag; Perosphere Inc.) küçük bir sentetik molekül olup (~500 Da) *oral dabigatran, apiksaban, rivaroksaban yanında subkutan fondaparinux ve in vivo LMWH etkilerini* geri döndürür.
- Bu antidotlar yeni antikoagülanlara bağlı yaşamı tehdit eden kanamaların yönetiminde alternatif olacaklardır.



Yeni Kuşak Antikoagülanlara Bağlı Kanamalarda Yaklaşım

- **Dabigatran** yalnızca %35 proteine bağlanır ve diyalizablıdır
- Rivaroksaban ve apiksaban ise %90 proteine bağlanır ve diyalize edilemez.

ANKARA

ACIL TIP KLİNİĞİ



Ekstrakorporeal Tedaviler

- Hemodiyaliz
- Sürekli düşük seviyeli diyaliz (SLED) ,
- Aralıklı hemofiltrasyon (IHF) ve hemodiafiltrasyon (UHDV)
- Sürekli renal replasman tedavi (CRRT)
- Hemoperfüzyon (HP) ,
- Terapötik Plazma değişimi (TPE) , exchange transfüzyon ,
- Periton diyalizi (PD) ,
- Albümin diyalizi ,
- Beyin omurilik sıvısı değişimi ,
- Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO)

Asetaminofen-Ekstakorporeal Tedavi

- [Extracorporeal Treatments in Poisoning \(EXTRIP\) çalışma](#) grubu
- Çoğu **asetaminofen** zehirlenmesinde NAC yeterli
- Masif alımlarda 8 saat içinde standart dozda NAC verilmesine rağmen ölümler olmakta
- Masif alımlar, şiddetli karaciğer yetmezliği başlamadan önce hızla mitokondriyal disfonksiyon bulguları (metabolik asidoz ve mental durum değişikliği) ile prezente olur





Asetaminofen-Ekstrakorporeal Tedavi

- NAC yetersiz kalmakta veya NAC mitokondriyal hasarı döndürememektedir
- **Asetaminofen diyalizablıdır** ve ekstrakorporeal tedavi ile metabolik asidoz düzeltilebilir ve NAPQI toksik metabolit uzaklaştırılabilir
- **Sonuç:** Karaciğer disfonksiyonu öncesinde yüksek asetaminofen kan düzeyleriyle beraber erken mitokondriyal disfonksiyon belirtileri (metabolik asidoz, erken koma ve artmış laktat düzeyleri) varsa ekstrakorporeal tedavi (aralıklı hemodiyaliz) önerilir.



Karbamazepin-Ekstakorporeal Tedavi

- Sistematik literatür taraması. Uygun **74 çalışma**
- Karbamazepin **orta derecede dializabl**
 - Tedaviye refrakter multipl nöbet varlığı,
 - Hayatı tehdit eden aritmiler,
 - Mekanik ventilasyon gerektiren solunum depresyonu veya uzamış koma,
 - Multipl aktif kömür ve destek tedaviye rağmen yüksek karbamazepin düzeyi ile ısrarlı önemli toksisite varlığı.
- **İntermitten hemodiyaliz** önerilen yöntem
- intermitten hemoperfüzyon , sürekli renal replasman alternatif



Barbituratlar-Ekstrakorporeal Tedavi

- Uzun etkili barbituratlar diyalizabl ve kısa etkili barbituratlar orta derecede diyalizabldır.
- Ekstrakorporeal tedavi uzun etkili barbituratlarla sınırlandırılmalıdır
- Ekstrakorporeal tedavi endikasyonları;
 - uzamış koma,
 - mekanik ventilasyon gerektiren solunum depresyonu,
 - çoklu doz aktif kömüre rağmen devam eden veya artan serum barbiturat konsantrasyonu
- Intermittan hemodiyaliz önerilen yöntem
 - Multipl doz aktif kömür ekstrakorporeal tedavi süresince devam etmelidir.
- Ekstrakorporeal tedavi klinik iyileşme sağlandığında sonlanmalıdır



Lityum-Ekstrakorporeal Tedavi

- Dahil edilme kriterine uyan **166 makale**
- Ekstrakorporeal tedavi lityum zehirlenmelerinde tavsiye edilir.
 - **Böbrek fonksiyon bozukluğuyla** beraber **Lityum düzeyi 4 mEq/L** üzerindeyse
 - Düzeyden bağımsız olarak, **azalmış bilinç düzeyi** veya **yaşamı tehdit eden aritmiler** varsa
 - Lityum düzeyi 5 mEq/L üzerinde ve önemli konfüzyon varsa
 - Lityum düzeyinin 1 mEq/L altına inmesi için beklenen süre 36 saatten fazlaysa
- Ekstrakorporeal tedavi bariz klinik iyileşme sağlanıncaya veya Li düzeyi 1 mEq/L altına ininceye kadar, eğer düzey bakılamıyorsa en az 6 saat sürdürülmelidir.
- **Hemodiyaliz** önerilen yöntemdir, sürekli renal replasman tedavisi alternatif



Teofilin-Ekstrakorporeal Tedavi

- 141 makale
- **Akut maruziyette ;**
 - teofilin düzey **100 mg/L** üzeri,
 - nöbet varlığı,
 - hayatı tehdit eden aritmiler veya şok durumu,
 - optimal tedaviye rağmen teofilin düzeyinde artış ve klinik bozulma durumu
- **Kronik maruziyette;**
 - **60 mg/L** üzeri düzey (6 aydan küçük veya 60 yaştan büyüklerde 50 mg/L üzeri düzey)
- Ekstrakorporeal tedavi klinik iyileşme sağlanıncaya veya teofilin düzeyi 15 mg/L altına ininceye kadar sürdürülür
- **İntermittan hemodiyaliz** seçilecek yöntemdir. Alternatif olarak hemoperfüzyon veya sürekli renal replasman tedavisi de yapılabilir.
- Neonatallarda exchange transfüzyon hemodiyalize alternatiftir.

Ghannoum M, Wiegand TJ, Liu KD, et al; EXTRIP workgroup. Extracorporeal treatment for theophylline poisoning: Systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. Clin Toxicol (Phila). 2015;53(4):215-29



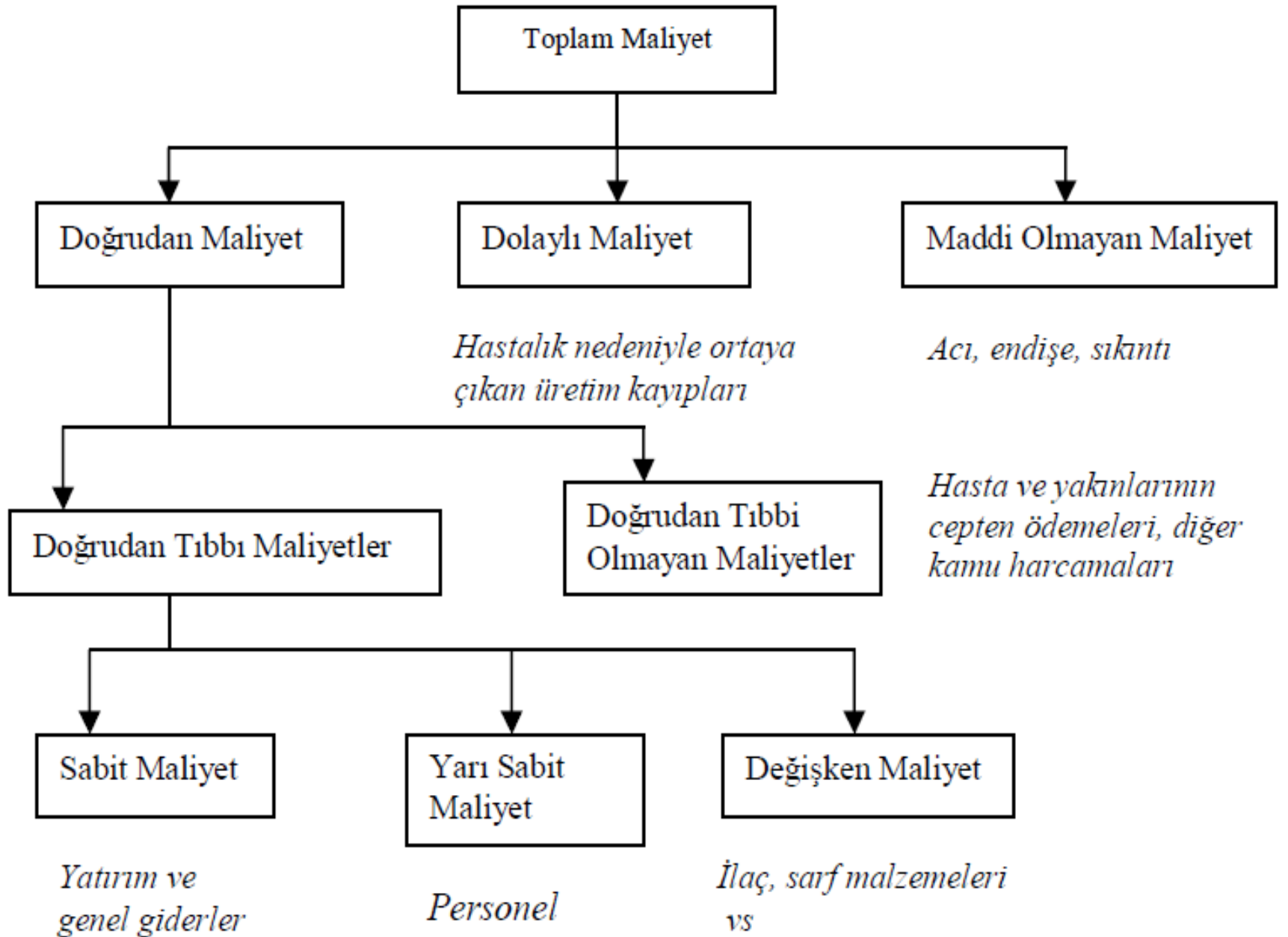
Metanol-Ekstakorporeal Tedavi

- 1.Aşağıdakilerden herhangi birini içeren şiddetli zehirlenme
- a. Koma
- b. Nöbetler
- c. Yeni görme bozukluğu
- d. Metabolik asidoz ($\text{pH} \leq 7.15$ veya destek tedaviye rağmen süren asidoz)
- e. Anyon GAP >24 mmol/L
- 2. Serum metanol konsantrasyonu
- a. >70 mg/dL fomepizol tedavisi eşliğinde
- b. >60 mg/dL etanol tedavisi eşliğinde
- c. >50 mg/dL alkol dehidrogenaz bloker tedavisi yokluğunda
- d. böbrek fonksiyon bozukluğu



Kostefektivite

- Hedeflenen sonuca ulaşmak için uygulanabilecek birbirine alternatif iki veya daha fazla müdahale programının maliyetini ölçmek ve kıyaslama yapmak için kullanılan yöntem
- Yeni müdahale seçeneğinin maliyeti uygulanmakta olandan daha düşük, etkisi daha fazla ise eldekine üstün demektir





Kostefektivite

- kostefektivite, tıbbi bir uygulamanın "net maliyet"inin, yine aynı uygulamanın "sağlık üzerindeki net etki"sine bölünmesiyle elde edilir



Kostefektivite

- Sağlık üzerindeki net etkinin ölçülmesi:
- en yaygın kabul görmüş olan sonuç ölçüsü
"kalite-ayarlı yaşam yılı"
- Diğer ölçütler;
 - önlenen ölümler,
 - semptomların azaltılması,
 - hastaneye yeniden yatışın önlenmesi,
 - doğru teşhis konulan vakalar,
 - önlenen ülser...

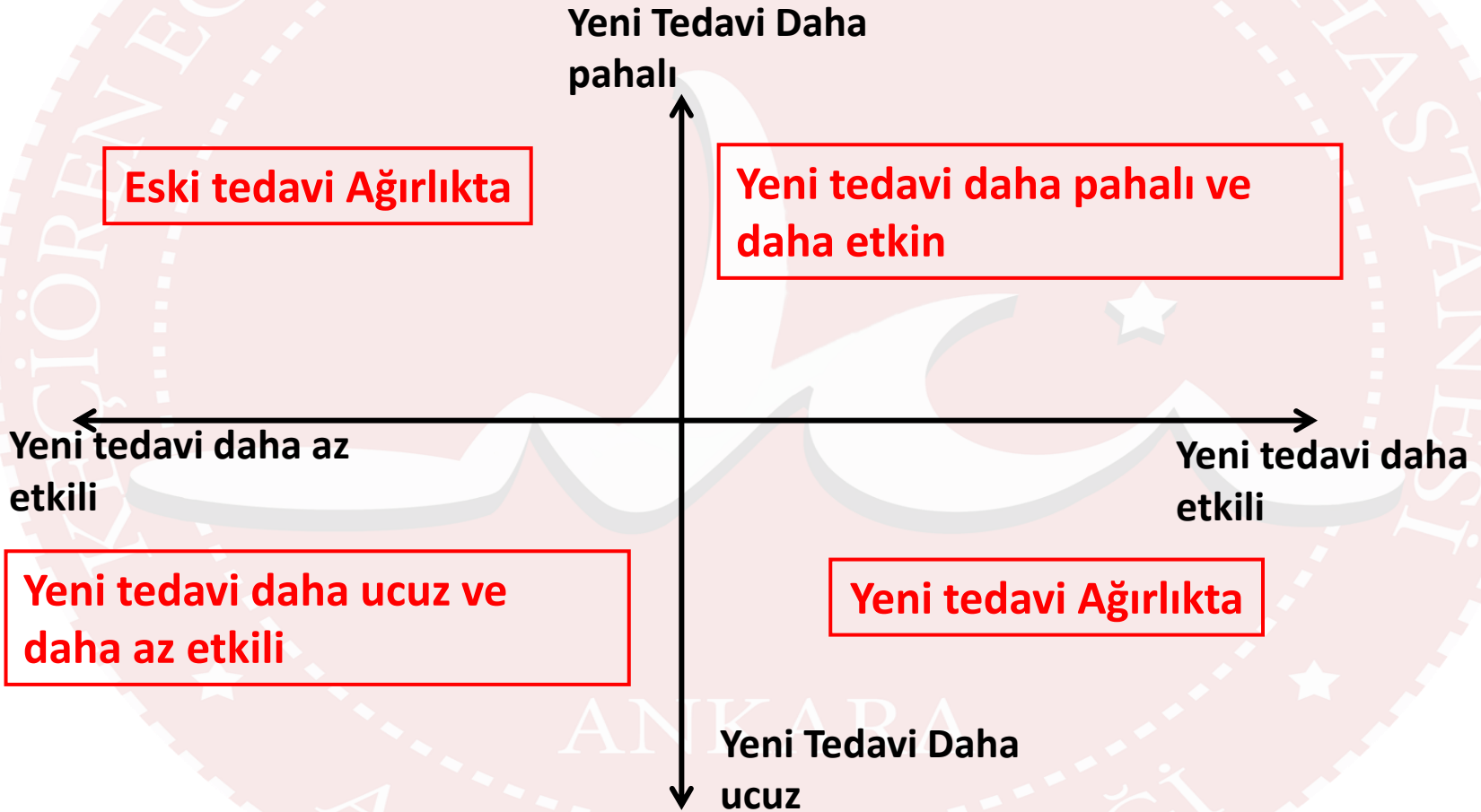
Kostefektivite

maliyet etkinlik (kostefektivite) oranı

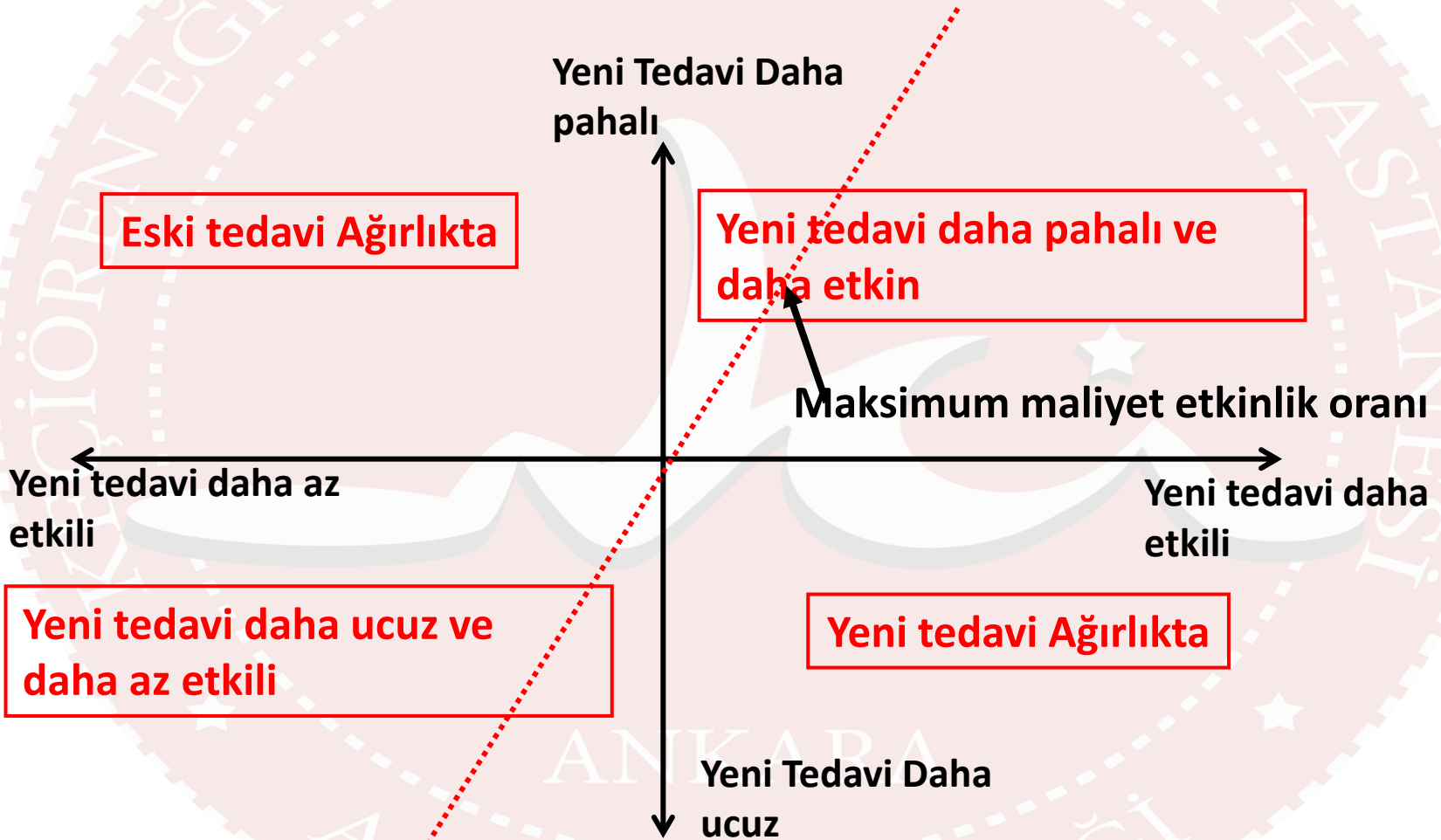
$$= \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{\text{Yeni tedavi maliyeti} - \text{mevcut tedavi maliyeti}}{\text{Yeni tedavi etkisi} - \text{mevcut tedavi etkisi}} = \frac{\text{İlave maliyet}}{\text{İlave etkinlik}}$$

İlaç Alternatifi	Maliyet (TL)	Etkililik (Kazanılan Yaşam Yılı)	İlave Maliyet (1)	İlave Etkinlik (2)	Maliyet-Etkinlik Oranı (1/2)
A	100	3	100	3	33
B	200	8	100	5	20

Maliyet-Etkinlik Planı



Maliyet-Etkinlik Planı





Maliyet-Etkinlik Planı

- Ulusal gelirimiz dikkate alındığında, kurtarılan yaşam yılı başına 10.000 \$'ın (yaklaşık üç yıllık ulusal gelire eşdeğer) altındaki bir maliyete sahip uygulamalar maliyet-etkin,
- 10.000 - 20.000 \$ arasındaki maliyetler ise sınırdaki maliyet-etkin sayılabilir.
- Kurtarılan yaşam yılı başına, 6 yıllık ulusal gelir düzeyi olan 20.000 \$'ı aşan maliyetlere sahip uygulamalar ise toplumumuz için görece pahalı girişimler sayılmalıdır

**BİZİ DİNLEDİĞİNİZ İÇİN
TEŞEKKÜR EDERİZ**

