

Antibiyotik Kullanımı - Direnç İlişkisi ve Antibiyotik Kullanım Politikaları

Prof. Dr. Halis AKALIN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa

Antibiyotik kullanımı ile direnç gelişimi arasındaki ilişkiyi destekleyen gözlemlere aşağıdaki durumlar örnek verilebilir:

- a. Antimikrobik kullanımındaki değişiklik direnç prevalansındaki değişikliklerle paraleldir.
- b. Önceden antibiyotik kullanımı dirençli bakterilerle enfeksiyona neden olur.
- c. Hastanelerde direncin en yüksek olduğu alanlar antibiyotik kullanımının en yoğun olduğu alanlardır.
- d. Hastanın antibiyotik kullanım süresi arttıkça dirençli bakterilerle kolonizasyon insidansı artmaktadır.
- e. Hastane enfeksiyonlarında direnç toplum kökenli enfeksiyonlara göre daha yüksektir (1).

Öncesinde antibiyotik kullanan hastalarda gelişen enfeksiyonlarda daha dirençli bakterilerle karşılaşma riskinin yüksek olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (2, 3).

Avrupa'da 32 ülkeyi kapsayan bir çalışmada poliklinikteki antibiyotik kullanım oranları ile toplum kökenli enfeksiyonlarda etken olarak saptanan bakterilerdeki antibiyotik direnç oranları arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (4).

Bununla birlikte antibiyotik kullanımı ile direnç arasındaki ilişki günümüzde en çok tartışılan konulardan biridir ve kullanım ile direnç gelişimi arasında doğrudan bir ilişki olmadığını savunanlar mevcuttur (5).

Antibiyotik direncinin ortaya çıkmasını ve yayılmasını önleyici stratejileri antibiyotik kullanımındaki stratejiler ve enfeksiyon kontrolü stratejileri olmak üzere 2 grupta incelemek mümkündür (Tablo-1) (1, 6, 7).

Tablo 1. Antibiyotik direncinin ortaya çıkması ve yayılmasını önleyici stratejiler

I. Antibiyotik kullanımındaki stratejiler (Antibiyotik kullanımının yönetimi)

1. Antibiyotik kullanımının kısıtlanması
2. Antibiyotik kullanımı ve direnç profiline dayanarak hastane formüllerinde sınırlama veya kısıtlama
3. Antibiyotik kullanımının klavuz ve protokoller kullanılarak yapılması (optimal hale getirilmesi)
4. Gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınmak (endikasyon varlığında antibiyotik kullanımı)
5. Uygun tanı yöntemlerinin kullanılması
6. Uygun ampirik antibiyotik kullanımı (lokal epidemiyolojik bulgulara dayanarak uygun antibiyotik seçimi)
7. Antibiyotik tedavisinde de-eskalasyon
8. Antibiyotik tedavi sürelerinin kısaltılması
9. Farmakokinetik/farmakodinamik parametrelerin dikkate alınması
10. Rotasyon şeklinde antibiyotik kullanımı ve programlı antibiyotik değişimi (heterojen antibiyotik kullanım politikaları).

II. İnfeksiyon kontrolü stratejileri

Antibiyotik kullanımındaki stratejilerin hedefi antibiyotik kullanımının iyileştirilmesi, antibiyotik direncinin azaltılması, hastanın prognozunun iyileştirilmesi ve antibiyotik harcamalarının azaltılması olmalıdır (8).

Antibiyotik kullanımının kısıtlanması ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin enfeksiyon hastalıkları konsültanının onayı ile kullanılması hem antibiyotik harcamalarında hem de direnç oranlarında azalmaya neden olmaktadır. Yunanistan'da Giamarellou ve ark. (9). bir hastanede tüm geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımını kısıtlamışlar ve kullanım için enfeksiyon hastalıkları onayını istemişlerdir. Bu protokol sonunda antibiyotik kullanımında ve direnç oranlarında belirgin azalma saptamışlardır. Bu tür kısıtlamaların direnç ve maliyet üzerine olumlu etkileri başka bir çalışmada da açık olarak gösterilmiştir (10).

Sadece tek bir antibiyotiğin kısıtlanmasının ise gerek epidemilerde, gerekse endemik ortamda kısıtlanan antibiyotiğin direnç problemini çözmediği görülmektedir. Bir antibiyotiğin kısıtlanarak bir diğer antibiyotiğin aşırı kullanımı ise yeni bir direnç problemi yaratabilmektedir (11).

Antibiyotik kullanımı için yazılı klavuz ve protokollerin hazırlanması ve antibiyotiklerin kesilmesi için kuralların belirlenmesinin antibiyotiklerin kullanımının iyileştirilmesi ve direncin önlenmesi konusunda oldukça yararlı olduğu gösterilmiştir (12, 14).

Antibiyotik kullanım stratejileri içerisinde diğerlerine göre yararı konusunda tartışmaların günümüzde de devam ettiği bir yaklaşım olan rotasyonel antibiyotik kullanımı (siklik antibiyotik kullanımı) ampirik tedavide seçilecek antibiyotiğin rotasyon şeklinde periyodik olarak değiştirilmesi temeline dayanmaktadır. Bu uygulamada belirli bir antibiyotik sınıfı ya da bir antibiyotik belirli bir süre için ampirik tedavide kullanılmamakta ve daha sonra tekrar kullanılmakta ve böylece seçici baskının kaldırılması hedeflenmektedir (6).

Bu konuya öncülük eden ilk çalışma Gerding ve ark. (15) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada 10 yıllık bir süre içinde hastanede aminoglikozid kullanımı ile aminoglikozid direnci arasındaki ilişki analiz edilmiş, gentamisin yerine amikasin kullanımı ile gentamisin direncinde anlamlı azalma saptanmış, gentamisinin tekrar kullanımına girmesi ile direnç artışı olduğu bildirilmiştir. Rotasyonun devam etmesi sonucu tekrar amikasin kullanılmış ve daha sonra gentamisinin ikinci kez kullanıma girmesi ile direncin artmadığı saptanmıştır.

Kollef ve ark. (16) ise bir kardiyak cerrahi ünitesinde yaptıkları çalışmada gram negatif çomaklara bağlı enfeksiyon şüphesi olan hastaların ampirik tedavisinde 6 aylık sürelerle önce seftazidim, daha sonra siprofloksasin kullanmışlar ve antibiyotik rotasyonuna bağlı olarak gram negatif çomakların neden olduğu ventilatörle ilişkili pnömoni insidansında anlamlı

azalma olduğunu saptamışlardır.

Gruson ve ark. (17)'nin yaptıkları çalışmada ise antibiyotik rotasyonu ve kısıtlaması ile ventilatörle ilişkili pnömoni insidansında belirgin azalma ve antibiyotik duyarlılık oranlarında iyileşme olduğu bildirilmiştir.

Hastanemiz Reanimasyon ve YBÜ'de yaptığımız bir çalışmada hastaların sürekli olarak infeksiyon hastalıkları konsültanı tarafından izlenmesi ve sefoperazon/sulbaktam ile imipenemin ampirik tedavide hastadan hastaya sürekli değiştirilmesi ve siprofloksasinin ampirik tedavi şemasından çıkarılması sonucu mortalitede belirgin değişiklik olmaksızın antibiyotik direnç oranlarında anlamlı azalma saptadık (18).

Antibiyotiklerin rotasyon yapılarak kullanılması konusundaki çalışmalara genel olarak bakıldığında alınan olumlu sonuçları aşağıdaki gibi sınıflamak mümkündür:

1. Antibiyotik direncinde azalma,
2. Yoğun bakım infeksiyonlarının insidansında azalma (özellikle ventilatörle ilişkili pnömoni),
3. İnfeksiyonların ampirik tedavisinde uygun antibiyotik kullanım oranlarında iyileşme,
4. Dirençli gram negatif çomak ve gram pozitif kok infeksiyonlarında azalma,
5. Mortalitede ve infeksiyonla ilişkili mortalitede azalma,
6. Tedavi maliyetlerinde azalma,
7. Dirençli gram negatif çomaklarla kolonizasyonda azalmadır (6, 18, 19, 20, 21).

Bununla birlikte bu stratejinin dirençli gram negatif çomaklar ile kolonizasyonu ve infeksiyonu azaltmadığını, YBÜ'de vankomisin dirençli enterokok kolonizasyonunu etkilemediğini gösteren çalışmalarda mevcuttur (22, 23).

Nötropenik hastalarda yapılan bir çalışmada ise direnç üzerine belirgin etki gözlenmemekle birlikte, enterokok infeksiyonlarında artış bildirilmiştir (24).

Genetik olarak bakıldığında antibiyotik rotasyon programlarının başarısı veya başarısızlığı üzerine bakterilerin antibiyotiklere direncinde önemli rol oynayan integronların etkilerinin mevcut olabileceği düşünülmektedir. İntegronlar çevredeki baskıya (antibiyotik vd.) yanıt olarak ortamdaki direnç genlerini yakalama ve harekete geçirme kapasitesine sahiptirler. Gen kaseti olarak integrona giren direnç genleri bakteride yeni direnç problemlerine neden olabilmektedir. Antibiyotik rotasyon politikaları ile bu gen kasetlerinin integrondan kaybının mümkün olabileceği düşünülmektedir (25).

Tüm bu çalışmalara karşın rotasyon uygulamasında hangi antibiyotikler kullanılabilir, rotasyon süreleri ne kadar olmalıdır, gram pozitif kok infeksiyonlarında uygulanabilirlik, maliyet gibi sorular henüz yanıtlanmamıştır (11, 26).

Bazı yazarlar direnç gelişimi açısından yüksek potansiyele sahip antibiyotiklerin infeksiyon hastalıkları konsültasyonuna bırakılması halinde böyle bir rotasyon uygulamasının gerekli olmadığını, rotasyon politikalarının dirençte sadece dalgalanmalara yol açacağını, direnç oranlarını düşürmeyeceğini öne sürmekte ve ayrıca yüksek direnç potansiyeline sahip antibiyotiklerin YBÜ'lerinde rotasyonunun yeni direnç problemleri yaratabileceğini düşünmektedir (5, 27).

Matematik modeller de bir program şeklinde planlanmamış karışık antibiyotik kullanımının rotasyon uygulamasına göre antibiyotik direncinin ortaya çıkışının azaltılmasında daha üstün olacağını desteklemektedir (28).

Sonuç olarak antibiyotik kullanımı ile direnç gelişimi arasında bir ilişki mevcuttur. Antibiyotiklerin kullanımındaki

stratejiler antibiyotik direncinin önlenmesinde oldukça önemli olmakla birlikte, bu stratejiler tek başına antibiyotik direncini önlemede çözüm olarak kabul edilmemeli, bu stratejilerle birlikte infeksiyon kontrol önlemleri ödün verilmeksizin uygulanmalıdır. Eğitimin bu stratejilerin hedefine ulaşmasında anahtar rol oynadığı unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Schlaes DM, Gerding DN, John JF, et al. Society for healthcare epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the prevention of Antimicrobial Resistance: Guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 584-99.
2. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, et al. Ventilator associated pneumonia caused by potentially drug resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 531-9.
3. El Amari EB, Chamot E, Auckenthaler R, Pechere JC, Van Delden C. Influence of previous exposure to antibiotic therapy on the susceptibility pattern of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremic isolates. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1859-64.
4. Goossens H, Ferech M, Stichele RV, Elseviers M, ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005; 365: 579-87.
5. Cunha BA. Effective antibiotic-resistance control strategies. *Lancet* 2001; 357: 1307.
6. Kollef MH. Is there a role for antibiotic cycling in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2001; 29(Suppl): 135-42.
7. Kollef MH, Micek ST. Strategies to prevent antimicrobial resistance in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2005; 33: 1845-53.
8. Yates RR. New intervention strategies for reducing antibiotic resistance. *Chest* 1999; 115: 24-7.
9. Giamarellou H, Antoniadou A. The effect of monitoring of antibiotic use on decreasing antibiotic resistance in the hospital. In: *Symposium on antibiotic resistance: Origins, evolution, selection and spread*. London, Ciba Foundation. 1997: 76-86.
10. White AC, Atmar RL, Wilson J, Cate TR, Stager CE, Greenberg SB. Effects of requiring prior authorization for selected antimicrobials: expenditures, susceptibilities, and clinical outcomes. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 230-9.
11. Akalin H. Yoğun bakımlarda direnç gelişmesini önleme yöntemleri. *ANKEM Derg* 2001; 15: 425-36.
12. Geissler A, Gerbeaux P, Granier I, Blanc P, Facon K, Durand-Gasselin J. Rational use of antibiotics in the intensive care unit: impact on microbial resistance and costs. *Intensive Care Med* 2003; 29: 49-54.
13. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Schaiff R, Fraser VJ, Kollef MH. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2001; 29: 1109-15.
14. Micek ST, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2004; 125: 1791-9.
15. Gerding DN, Larson TA, Hughes RA, et al. Aminoglycoside resistance and aminoglycoside usage: 10 years of experience in one hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1284-90.
16. Kollef MH, Vlasnik J, Sharpless L, Pasque C, Murphy D, Fraser V. Scheduled change of antibiotic classes. A strategy to decrease the incidence of ventilator-associated pneumoniae. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1040-8.
17. Gruson D, Hilbert G, Vardas F, et al. Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit. Impact on the incidence of ventilator-associated pneumonia caused by antibiotic-resistant gram negative bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 837-43.
18. Akalin H, Kahveci F, Özakin C, et al. Influences of alternate therapy protocol and continuous infectious disease consultation on antibiotic susceptibility in ICU. *Intensive Care Med* 1999; 25: 1010-2.
19. Kollef MH, Ward S, Sherman G, et al. Inadequate treatment of nosocomial infections is associated with certain empiric antibiotic choices. *Crit Care Med* 2000; 28: 3456.
20. Moss WJ, Beers MC, Johnson E, et al. Pilot study of antibiotic cycling in a pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 2002; 30: 1877-82.
21. Raymond DP, Pelletier SJ, Sawyer RG. Antibiotic utilization strategies to limit antimicrobial resistance. *Semin Respir Crit Care Med* 2002; 23: 497-501.
22. Puzniak LA, Mayfield J, Leet T, Kollef M, Mundy LM. Acquisition of vancomycin-resistant enterococci during scheduled antimicrobial rotation in an intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 151-7.
23. Toltzis P, Dul MJ, Hoyen C, et al. The effect of antibiotic rotation on

colonization with antibiotic resistant bacilli in a neonatal intensive care unit. Pediatrics 2002; 110: 707-11.

24. Dominguez EA, Smith TL, Reed E, Sanders CC, Sanders WE. A pilot study of antibiotic cycling in a hematology-oncology unit. *Infect Control Hosp Epidemiol 2000; 21(Suppl): 4-8.*

25. John JF, Rice LB. The microbial genetics of antibiotic cycling. *Infect Control Hosp Epidemiol 2000; 21(Suppl): 22-31.*

26. Ibrahim KH. Intensive care unit antimicrobial resistance and the role of the pharmacist. *Crit Care Med 2001; 29(Suppl): 108-13.*

27. Cunha BA. Antibiotic resistance. Control strategies. *Crit Care Clin 1998; 14: 309-27.*

28. Bergstrom CT, Lo M, Lipsitch M. Ecological theory suggests that antimicrobial cycling will not reduce antimicrobial resistance in hospitals. *Proc Natl Acad Sci U S A 2004; 101: 13285-90.*