

TOPLUM KÖKENLİ DİRENÇLİ İNFEKSİYONLARDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ

İftihar KÖKSAL

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, TRABZON
iftihar@yahoo.com

ÖZET

Geniş spektrumlu antibiyotiklerin seçici etkisi Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerde ilk seçenek antibiyotiklere giderek artan oranda direnç gelişmesine yol açmaktadır. Antibiyotiklere karşı gelişen bu direnç toplum kökenli antibiyotiklerin tedavisinde ciddi problem yaratmaktadır ve bu artış dünyada alarm sınırındadır. Yeni moleküllerin geliştirilmesi çözüm olarak görülmemeli ve eldeki ilaçların doğru kullanımı, hasta-hekim ilişkisi ve antibiyotiklerin aşırı reçetelenmesinden kaçınılması şeklinde önlemler alınmalıdır.

Anahtar sözcükler: antibiyotik, antimikrobiyal direnç, toplum kökenli infeksiyonlar

SUMMARY

Treatment Options in Community-acquired Infections Caused by Resistant Bacteria

The selective pressure of extended broad-spectrum antibiotic administration is leading to a progressively growing selection of common Gram-positive and Gram-negative organisms which show unpredictable in vitro antimicrobial susceptibility levels to current first-line therapeutic choices. Bacterial resistance to antibiotics in the most common community-acquired infectious diseases is a serious problem and is increasing in prevalence world-wide at an alarming rate. The development of new compounds cannot be entrusted but it first relies on a rational and judicious administration of existing molecules, and an expanded medical and patient interaction aimed at avoiding overprescription of antimicrobial agents.

Keywords: antibiotic, antimicrobial resistance, community-acquired infections

Antibiyotiklerin kullanımı sonucunda mikroorganizmaların direnç geliştirmesi antibiyotiklerin keşfi kadar eskidir. Önceleri hastanelerde sorun olan dirençli bakteriler günümüzde toplum kökenli infeksiyonların tedavisinde de ciddi sorun yaratır hale gelmiştir. Günümüzde sadece dirençli infeksiyonları tedavi etmek amacı ile değil, antibiyotik kullanımının direnç gelişimi üzerine olan etkisini de dikkate alarak antibiyotik reçetelemek gerekmektedir. Yakın zamana kadar dirençli patojenleri tedavi edecek antibiyotikler sürekli gelişim içinde olduğundan klinisyenler her zaman tedavi edici ilaçları elde edebiliyordu. Ancak günümüzde bakteri direnci o kadar hızlı gelişmektedir ki ilaç endüstrisi bu hıza yetişemez hale gelmiştir. Antibiyotik öncesi dönemlere dönüş yapmak pek de uzak gözükmemektedir.

İnfeksiyon kontrol önlemleri ve akılcı antibiyotik kullanım politikaları ile alternatif yaklaşımlar geliştirilinceye kadar ilaç direncini yavaşlatmak ümit edilmektedir.

Toplum kökenli infeksiyonlarda her şeyden önce antibiyotik kullanımının gerekli olup olmadığına doğru karar vermek gerekmektedir^(3,12,15,16).

Bu yazıda sık görülen toplum kökenli infeksiyonların

tedavi seçenekleri özetlenmiştir.

Üriner sistem infeksiyonları

Üropatojenler arasında antimikrobiyal direnç yıllardır bilinen bir sorundur. Önceleri komplike üriner sistem infeksiyonları sınıfında yer alan yapısal veya fonksiyonel anomalili hastalardaki üriner sistem infeksiyonlarına neden olan üropatojenlerde bu sorunla karşılaşmıştır. Bu hastaları infekte eden patojenlerin aminoglikozidlere, genişlemiş spektrumlu penisilinlere ve sefalosporinlere, imipenem, aztreonam ve florokinolonlara direnç geliştirdiği gösterilmiştir. Son zamanlarda sağlıklı kadın hastalardan izole edilen *Escherichia coli* suşları arasında trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) ve ampisilin direncindeki artış dikkat çekicidir. Kadınlarda TMP-SMX'a dirençli *E.coli* üropatojenleri için en önemli risk faktörü son üç ayda TMP-SMX veya başka bir antibiyotik kullanımıdır⁽¹⁰⁾.

Üropatojenlerin TMP-SMX'a direnç geliştirmesi, klinisyenlerin kadın hastalardaki akut toplum kökenli bakteriyel sistitlerin tedavisinde florokinolonlara hızlı bir dönüş yapmasına

neden olmuştur. Florokinolonların kullanımındaki bu artış direnç riskini de beraberinde getirmiş ve kadın poliklinik hastalarından izole edilen TMP-SMX'a dirençli *E.coli* suşlarının % 10'u siprofloksasine dirençli bulunmuştur.

Akut bakteriyel sistitli kadınların tedavisinde kullanılan diğer antibiyotik nitrofurantoin'dir. TMP-SMX'a dirençli üropatojen *E.coli*'de veya beta-laktam, TMP-SMX allerjisinde kullanılabilir. Cranberry suyu reküren sistitlerde antimikrobiyal tedaviye alternatif, etkili ve güvenilir bir üründür⁽²²⁾.

Gonokokal üretrit

Gonokokal üretritler 10 yıldır 400 mg sefiksime veya 500 mg siprofloksasin (alternatif olarak ofloksasin) ile tek oral doz şeklinde, nongonokokal üretrit için doksisiklin veya azitromisinle kombine edilerek güvenli bir şekilde kullanılmaktaydı. Son 5 yıldır florokinolonlara dirençli gonokokların varlığı huzursuz etmektedir. Bu dirençli suşlar dünyanın her yerinden bildirilmekte olup tedavi başarısızlığına ve alternatif tedavi arayışlarına yol açmaktadır.

Florokinolon dirençli gonokokların gelişmesinde aşırı ve hatalı antibiyotik kullanımı sorumlu tutulmaktadır. Florokinolon dirençli gonore tedavisinde seftriakson veya sefiksime önerilmektedir⁽²⁰⁾.

Sellülit

Toplumda diabetli hastalar, enjeksiyonlar gibi bir çok neden sellülit neden olabilir. Sellülit etkenleri çoğunlukla stafilokok ve streptokoklardır. İlk sellülit epizotunda sefalesin ile tedavi verilebilir. Eğer sellülit metisiline dirençli stafilokoklarla geliştirse ve hastalar oral tedavi için adaysa linezolid uygun seçenektir.

Basit komplike olmayan MRSA sellülitlerinde klindamisin, TMP-SMX veya linezolid önerilebilir. Komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında MRSA etkense vankomisin ilk seçenek, linezolid ve daptomisin alternatif antibiyotiklerdir^(1,19).

Solunum yolu infeksiyonları

Toplum kökenli solunum yolu infeksiyonlarının ampirik tedavisi, tipik solunum yolu patojenlerine direnç gelişmesi ile değişmiştir. 1980'lerde penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae* kısa sürede dünyanın birçok yerine yayılmıştır. *S.pneumoniae* izolatlarının % 34'ü penisiline, % 20-30'u makrolidlere, % 35'i TMP-SMX'a dirençlidir. Aslında penisilin dirençli pnömokokların neredeyse % 78'i çoğul dirençlidir⁽²⁾.

Direnç gelişimine yol açan faktörlerin başında uygunsuz antibiyotik kullanımı gelmektedir. Çoğu kez solunum yolu infeksiyonlarında viral-bakteriyel etyoloji ayrımı sağlıklı yapılmamaktadır^(4,5).

Akut otitis media

En sık çocuklarda görülen ve antibiyotiklerin uygunsuz

kullanıldığı hastalıklardan biridir. Bu uygunsuz kullanım sonucunda etken pnömokoklarda ciddi oranlarda penisilin ve makrolid direnci söz konusudur. Bu direnç tedavi başarısızlığı şeklinde kendini göstermektedir. Günümüzde antibiyotik verilmeden iyileşen olguların varlığı nedeni ile akut otitis media da antibiyotik tedavisinin yeri yeniden tartışılmakta olup, eğer antibiyotik verilecek ve dirençli patojenler söz konusu ise yüksek doz amoksisilin-klavulanat, sefuroksim aksetil veya intramüsküler seftriakson tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır^(6,14).

Akut bronşit/akut maksiller sinüzit ve pnömoniler

Doktorlar geleneksel bir şekilde akut bronşit veya akut maksiller sinüzit gelişen neredeyse her hastaya antibiyotik reçete ederler. Üstelik son zamanlarda bu reçetelerde daha pahalı oral geniş spektrumlu antibiyotikler sıkça yer almaya başlamıştır. Florokinolonlar, ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinler, klaritromisin, azitromisin bu antibiyotiklere örnek verilebilir. Ancak bilimsel çalışmalar bu klinik durumlarda antibiyotik tedavisinin her zaman gerekli ve yararlı olmadığını ortaya koymaktadır. Antibiyotik kullanımının en çok suistimal edildiği solunum yolu infeksiyonlarında bu gereksiz kullanım dirençli bakteriyel patojenlerin gelişmesine, ilaç yan etkilerine ve maliyet artışına neden olmaktadır^(7,9).

Akut rinosinüzitlere yol açan patojenlerin başında *S.pneumoniae*, *Hemophilus influenza* ve *Moraxella catarrhalis* gelmektedir. Bu patojenler aynı zamanda akut otitis media ve toplum kökenli pnömonilerin de başta gelen etkenleridir.

Akut rinosinüzitlerin tedavisinde sık kullanılan antibiyotikler makrolidler, ketolidler, sefalosporinler ve florokinolonlardır⁽⁷⁾.

Beta-laktamaz direnci (*H.influenzae* ve *M.catarrhalis*) ve penisilin direnci (*S.pneumoniae*) yanı sıra bu solunum yolu patojenlerinde makrolid direnci giderek artan ciddi bir sorundur. Çoğul dirençli solunum yolu patojenlerinin tedavisi oldukça zordur⁽¹³⁾.

Yeni makrolidler ve florokinolonlar, üçüncü kuşak sefalosporinler dirençli patojenlerle gelişen solunum yolu infeksiyonlarında tedavi seçenekleri arasında yer alabilir^(8,18,23).

Dirençli *Streptococcus pneumoniae* infeksiyonları

S.pneumoniae toplum kökenli pnömoni, bakteremi ve menenjitlerin önde gelen etkenidir. Nadiren endokardit ve perikardite neden olurlar.

Penisiline dirençli pnömokokların tedavisinde kullanılabilen ilaçların seçiminde bazı faktörlere dikkat edilmelidir; Penisiline dirençli organizmaların bazıları makrolidlere, doksisiklin ve TMP-SMX'a dirençli olabilir ve bu antibiyotikler kullanıldığında klinik yetersizlik söz konusudur⁽¹¹⁾.

Florokinolonların aşırı kullanımı florokinolon direncinin artmasına yol açmıştır⁽¹⁸⁾.

Ayaktan tedavi için aday olabilecek ve penisilin dirençli

S.pneumoniae infeksiyonu için risk faktörüne sahip olan hastaların tedavisinde oral sefpodoksim veya parenteral seftriakson önerilebilir. Penisilin allerjik hastalar için levoflok-sasin, moksifloksasin gibi florokinolonlar reçete edilebilir.

Hastanede tedavi edilmesi gereken hastalar için seftriakson verilmelidir. Bu hastalarda penisilin allerjisi varsa vankomisin, levofloksasin ve linezolid kabul edilebilir alternatiflerdir.

Penisilin dirençli pnömokoklarla gelişen infektif endokardit tedavisinde optimum tedavi belirlenmemiş olmakla birlikte cerrahi tedavinin yanı sıra vankomisin önerilmektedir.

Penisiline orta düzeyde direnç olduğunda sefotaksim ve seftriakson, yüksek düzeyde direnç varsa vankomisin tercih edilmelidir. İmipenem hem penisiline duyarlı hem de dirençli pnömokoklarda etkili olmasına rağmen klinik veriler sınırlıdır.

Yüksek düzeyde penisilin direnci olan pnömokokların etken olduğu menenjitlerin tedavisinde seftriakson, vankomisin veya rifampisinle kombine edilmelidir. İmipenem-silastatin de son derece etkili olan bir antibiyotik olmakla birlikte klinik deneyimler sınırlıdır.

Makrolidler pnömokokların tedavisinde uygun antibiyotikler olmakla birlikte makrolid direnci artış göstermektedir. Klindamisin, penisilin dirençli bir çok pnömokoka karşı oldukça etkilidir. Tetrasiklinler ve TMP-SMX, direnç oranlarının yüksek olması nedeni ile uygun seçenekler değildirler. Yeni florokinolonlar tedavi seçenekleri içinde yer alan antibiyotiklerdir^(17,21).

Toplum kökenli MRSA infeksiyonları

Toplum kökenli MRSA infeksiyonları giderek artan bir sorundur. MRSA'ya bağlı komplike olmamış deri ve yumuşak doku infeksiyonları ayaktan tedavi edilebilirken, sepsis ve toksik şok sendromu hospitalizasyonu gerektirir. MRSA infeksiyonlarının tedavisinde eski ilaçlar yeniden gündeme gelir olmuştur. Klindamisin, TMP-SMX ve tetrasiklin bu ilaçlara örnek verilebilir. Hospitalizyon gereken ciddi durumlarda vankomisin, linezolid, kuinupristin-dalfopristin ve daptomisin uygun seçeneklerdir^(1,19).

KAYNAKLAR

1. Bamberger DM, Boyd SE: Management of Staphylococcus aureus Infections, Am Physician 2005;72(12):2474-81.
2. Bernstein JM: Treatment of community-acquired pneumonia - ISDA guidelines, Chest 1999;115(Suppl 3):S9-13.
3. Centers for Disease Control and Prevention: Antibiotic resistance, CDC website (www.cdc.gov/ncidod/dbmd/antibioticresistance).
4. Centers for Disease Control and Prevention: 1998 guidelines for treatment of sexually transmitted diseases, MMWR 1998;47(RR-1):1.
5. Cizman M, Pokorn M, Seme K et al: Influence of increased macrolide consumption on macrolide resistance of common respiratory pathogens, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999;18(7):522-4.
6. Dagan R, Abramson O, Leibovitz E et al: Impaired bacteriologic response to oral cephalosporins in acute otitis media caused by pneumococci with intermediate resistance to penicillin, Pediatr Infect Dis J 1996;15(11): 980-5.
7. Desrosiers M, Klossek JM, Benninger M: Management of acute bacterial rhinosinusitis: current issues and future perspectives, Int J Clin Pract 2006;60(2):190-200.
8. Gentry LO, Rodriguez-Gomez G, Kohler RB et al: Parenteral followed by oral ofloxacin for nosocomial pneumonia and community-acquired pneumonia requiring hospitalization, Am Rev Respir Dis 1992;145 (1):31-5.
9. Gonzales R, Steiner JF, Lum A, Barrett PH Jr: Decreasing antibiotic use in ambulatory practice: impact of a multidimensional intervention on the treatment of uncomplicated acute bronchitis in adults, JAMA 1999;281(16):1512-9.
10. Gupta K, Scholes D, Stamm WE: Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in women, JAMA 1999;281(8):736-8.
11. Hofmann J, Cetron MS, Farley MM et al: The prevalence of drug-resistant Streptococcus pneumoniae in Atlanta, N Engl J Med 1995;333(8):481-6.
12. Holmberg SD, Solomon SL, Blake PA: Health and economic impacts of antimicrobial resistance, Rev Infect Dis 1987;9(6):1065-78.
13. Jorgensen JH, Doern GV, Maher LA et al: Antimicrobial resistance among respiratory isolates of Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, and Streptococcus pneumoniae in the United States, Antimicrob Agents Chemother 1990;34(11):2075-80.
14. Klein JO: Review of consensus reports on management of acute otitis media, Pediatr Infect Dis J 1999;18(12):1152-5.
15. Levy SB: Multidrug resistance - a sign of the times, N Engl J Med 1998; 338(19):1376-8.
16. Levy SB: Antimicrobial resistance: bacteria on the defence. Resistance stems from misguided efforts to try to sterilise our environment, BMJ 1998;317(7159):612-3.
17. Plouffe JF, Breiman RF, Facklam RR: Bacteremia with Streptococcus pneumoniae: implications for therapy and prevention. Franklin County Pneumonia Study Group, JAMA 1996;275(3):194-8.
18. Plouffe JF, Herbert MT, File TM Jr: Ofloxacin versus standard therapy in treatment of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Pneumonia Study Group, Antimicrob Agents Chemother 1996;40(5): 1175-9.
19. Rybak MJ, LaPlante KL: Community associated methicillin-resistant staphylococcus aureus: A review, Pharmacotherapy 2005;25(1):74-85.
20. Tenover FC, McGowan JE: Reasons for the emergence of antibiotic resistance, Am J Med Sci 1996;311(1):9-16.
21. Tomasz A: New faces of an old pathogen: Emergence and spread of multidrug-resistant Streptococcus pneumoniae, Am J Med 1999;107 (1A):S55-62.
22. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE: Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA), Clin Infect Dis 1999;29(4):745-58.
23. Wise R, Honeybourne D: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones in the respiratory tract, Eur Respir J 1999;14(1):221-9.