

KOLLATERAL HASAR VE ANTİBİYOTİK DİRENCİ

Burçin ŞENER

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANKARA
bsdircan@yahoo.com

ÖZET

Antibiyotiklerin uygunsuz veya aşırı kullanımı sonucunda bakteriyel ekolojide saptanan istenmeyen etkiler “kollateral hasar” olarak tanımlanmaktadır. Bu etkiler farklı bakterilerle süperinfeksiyon veya dirençli bakterilerin seçilmesi ve bunlara bağlı gelişen çoklu dirençli bakterilerle kolonizasyon/infeksiyon şeklinde kendini gösterebilir. Kollateral hasarla en sık ilişkilendirilen antibiyotikler üçüncü kuşak sefalosporinler, florokinolonlar ve karbapenemlerdir. Günümüzde potansiyel kollateral hasar etkenleri olarak metisilin dirençli Staphylococcus aureus (MRSA), vankomisin dirençli enterokoklar (VRE), genişlemiş spektrumlu β-laktamaz (GSBL) üreten Gram negatif basiller, çoklu dirençli Acinetobacter türleri ve Clostridium difficile sayılabilir.

Özellikle hastane ortamında giderek artan geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı kollateral hasar problemini daha sık olarak gündeme getirmektedir. Uygulanacak antibiyotik tedavisine karar verilirken yararının yanı sıra olası kollateral hasar durumu mutlaka göz önünde tutulmalıdır. Daha iyi bir antibiyotik yönetimi ile antibiyotiklere bağlı kollateral hasarı azaltmak ve faydalarını arttırmak mümkün olacaktır.

Anahtar sözcükler: antibiyotik, direnç, kollateral hasar

SUMMARY

Collateral Damage and Antibiotic Resistance

Irrational or overuse of antibiotics may lead to some unwanted consequences in bacterial ecology. These adverse effects such as selection and infection with multi-drug resistant bacteria or colonization/infection with Clostridium difficile are defined as “collateral damage”. The antibiotic classes most frequently linked to collateral damage are third generation cephalosporins, fluoroquinolones and carbapenems. The current potential agents of collateral damage can be summarized as methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA), vancomycin resistant enterococci (VRE), extended spectrum β-lactamase producing gram negative bacilli, multi-drug resistant Acinetobacter species and Clostridium difficile.

When deciding on antibiotic treatment, special attention should be paid both to the potential collateral damage and the potential benefits of the drug to be selected. Better antibiotic stewardship will probably help to decrease the collateral damage and increase the benefits of antibiotic treatment.

Keywords: antibiotic, collateral damage, resistance

Antimikrobiyal ajanların infeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılmaya başlanması sonucunda elde edilen büyük başarı yıllar içinde dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkışı ile birlikte gölgelenmeye başlamıştır. Hastane kaynaklı infeksiyonlar başta olmak üzere infeksiyon tedavisinde yoğun antibiyotik kullanımı beraberinde pek çok sorunu da gündeme getirmiştir. Bu sorunlardan biri antibiyotik tedavisi sonucunda bakteriyel ekolojide saptanan istenmeyen etkiler olup “kollateral hasar” olarak tanımlanmaktadır. Kollateral hasar denildiğinde akla ilk gelen etki antibiyotik dirençli bakterilerin seçil-

mesi, çoklu dirençli bakterilerle kolonizasyon ve Clostridium difficile'e bağlı diyare gelişimidir (Tablo)^(15,18).

İnsan mikrobiyom projesi kapsamında yapılan çalışmaların da gösterdiği gibi organizmamız sadece “insan” DNA'sı değil doku ve organları kolonize eden “mikroflora”yı da içerir. Bu mikroflora faydalı etkilerinin yanı sıra pek çok ciddi infeksiyon hastalığının da kaynağı olmaktadır. Tedavi amaçlı kullanılan antimikrobiyal ajanlar sadece infeksiyon etkenini değil, mikroflorayı da etkileyerek kollateral hasara yol açar. Bu tür hasara örnek olarak yoğun antibiyo-

tik tedavisini takiben deri ve mukozalarda kolonize olan metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) suşlarına, gastrointestinal kolonizasyon yapan dirençli enterokok suşlarına ve genişlemiş spektrumlu β -laktamaz (GSBL) üreten Gram negatif basillere bağlı olarak gelişen ciddi seyirli infeksiyonlar ve *C.difficile* infeksiyonları verilebilir^(8,15).

Uyumsuz antibiyotik kullanımı ile yakın ilişki gösteren bu tür kollateral hasar örnekleri hastane içinde ve toplumda antibiyotik kullanım politikaları belirlenirken mutlaka dikkate alınması gereken göstergelerdir. Özellikle hastane ortamında giderek artan geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı kollateral hasar problemi daha sık olarak gündeme getirmektedir. Kollateral hasarla en sık ilişkilendirilen antibiyotikler üçüncü kuşak sefalosporinler, florokinolonlar ve karbapenemlerdir^(8,15).

Tablo. Kollateral hasarla en çok ilişkilendirilen antibiyotikler ve kollateral hasar etkenleri.

Antibiyotikler	Kollateral hasar etkenleri
3. kuşak sefalosporinler	VRE GSBL pozitif <i>Klebsiella</i> spp. β -laktam dirençli <i>Acinetobacter</i> spp. <i>C.difficile</i>
Florokinolonlar	MRSA Florokinolon dirençli Gram negatif basiller <i>C.difficile</i>
Karbapenemler	Çoklu dirençli <i>Acinetobacter</i> spp. ve <i>P.aeruginosa</i> Karbapenemaz pozitif <i>Klebsiella</i> spp. <i>C.difficile</i>

Gram pozitif koklar açısından kollateral hasar: Üçüncü kuşak sefalosporin kullanımı ile vankomisin dirençli enterokok (VRE) ve MRSA kolonizasyonu/infeksiyonu arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarla sorgulanmıştır^(10,11,21,22). Olgu-kontrol çalışmaları VRE infeksiyonlarının gelişmesinde primer risk faktörünün üçüncü kuşak sefalosporin kullanımı olduğunu ortaya koymuştur⁽¹⁶⁾. Ancak üçüncü kuşak sefalosporin kullanımının kısıtlanması ile VRE prevalansı beklendiği şekilde düşmemektedir. Bu noktada infeksiyon kontrol önlemlerinin etkinliği ve anti-anaerobik etkili diğer antibiyotiklerin kul-

lanımı gibi farklı faktörler de göz önünde tutulmalıdır⁽¹¹⁾. Olaya MRSA açısından bakıldığında üçüncü kuşak sefalosporin yerine β -laktamaz inhibitörlü β -laktamların kullanımının MRSA infeksiyonlarını anlamlı oranda azalttığı görülmektedir⁽¹⁰⁾.

Önceki florokinolon kullanımı ile MRSA'ya bağlı kolonizasyon/infeksiyon arasında güçlü bir ilişki olduğu olgu-kontrol çalışmaları ile kanıtlanmıştır⁽²²⁾. MRSA suşlarının büyük oranda florokinolonlara da dirençli olmaları bu suşların kinolon tedavisi ile de kolaylıkla seçilmelerini sağlamaktadır. Florokinolon kullanımının VRE ile kolonizasyon/infeksiyonu kolaylaştırdığına yönelik yeterli sayıda veri henüz bulunmamaktadır.

Gram negatif basiller açısından kollateral hasar: Üçüncü kuşak sefalosporin kullanımı ile çoklu dirençli Gram negatif basillerle kolonizasyon veya infeksiyon arasındaki ilişki Gram pozitif koklarla olduğundan daha belirgindir. Olgu-kontrol çalışmaları üçüncü kuşak sefalosporin kullanımı ile GSBL üreten mikroorganizmalarla infeksiyon gelişimi arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur^(12,16,23). Rahal ve ark.⁽¹⁷⁾'nin çalışmasında seftazidim dirençli *Klebsiella* infeksiyon insidansında artış görülmesini takiben sefalosporin kullanımında kısıtlamaya gidilmiş ve seftazidim dirençli *Klebsiella* infeksiyonları bir yılın sonunda % 44 oranında azalmış, ancak imipenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında bir artış izlenmiştir. Benzer ilişki Wener ve ark.⁽²³⁾'nin çalışmasında öncelikle florokinolonlar ve β -laktamaz inhibitörlü β -laktamlar için gösterilmiş, geniş spektrumlu sefalosporinlerin kullanımı ile GSBL üreten *Klebsiella* türlerine bağlı gelişen infeksiyonlar arasındaki ilişkinin ancak florokinolonların kullanılmadığı durumlarda geçerli olduğu belirtilmiştir. Çeşitli olgu-kontrol çalışmaları önceki florokinolon kullanımının GSBL üreten *Klebsiella* türleri, *Escherichia coli* ve *Acinetobacter* türlerine bağlı gelişen infeksiyonlar açısından risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur^(12,23).

Kullanılan antibiyotik türüne göre dirençli bakterilerin seçilme oranları değişkenlik göstermektedir. İntraabdominal infeksiyonların tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin dirençli

Enterobacteriaceae üyelerinin gastrointestinal sistemde kolonizasyonuna olan etkilerinin değerlendirildiği OASIS-I ve OASIS-II çalışmaları ertapenem ile tedavinin, seftriakson/metronidazol veya piperasilin/tazobaktam tedavisine göre daha az oranda dirençli *Enterobacteriaceae* suşunun açığa çıkmasına neden olduğunu göstermiştir^(3,4). GSBL pozitif *Enterobacteriaceae* üyelerine bağlı infeksiyonların oranının artması sonucunda karbapenemler tedavi için daha sıklıkla tercih edilen ajanlar olmaya başlamıştır. Ertapenem non-psödomonal bir karbapenem olup, yüksek oranda kullanımının *P.aeruginosa*'da karbapenem direncini indükleyebileceği endişesi doğmuştur. Ancak yapılan çalışmalar ertapenemin *P.aeruginosa*'da karbapenem direncini diğer karbapenemlere göre daha az indüklediğini göstermiştir⁽⁸⁾. OASIS çalışmaları sonucunda ertapenem, seftriakson+metronidazol veya piperasilin/tazobaktam tedavilerinin gastrointestinal VRE kolonizasyonu açısından minimal risk taşıdığı da gösterilmiştir⁽⁵⁾.

***Clostridium difficile*:** *C.difficile* uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi alan hastalarda barsak kolonizasyonuna ve takiben diyare, psödomembranoz kolit ve toksik megakolon gibi ölümcül de seyredabilen hastalıklara yol açabilir. *C.difficile* infeksiyonlarının görülme sıklığı ve ciddiyeti son 20 yılda giderek artmıştır. İnsidans ve hastalık şiddetindeki bu artış geniş spektrumlu antibiyotiklerin uygunsuz kullanımının artmasına ve aynı zamanda farklı bir hipervirulan suşun ortaya çıkmasına bağlanmaktadır. Bakteride kinolon direncinin gelişmesi de kinolon tedavisini takiben *C.difficile*'in seçilmesini ve yayılımını kolaylaştıran bir diğer faktör olmuştur^(6,7,9).

Gastrointestinal sistemden atılan bir antibiyotik verildiğinde bunun dışkı florasını mutlaka etkileyeceği ve tür içi ve türler arası etkileşim sonucunda florada değişiklikler olabileceği açıktır. *C.difficile* infeksiyonları ile en çok ilişkilendirilen antibiyotikler üçüncü jenerasyon sefalosporinler, florokinolonlar, ampisilin ve klindamisin^(8,19,20). Kinolon kullanımı özellikle son yıllarda ABD, Kanada ve İngiltere başta olmak üzere çeşitli ülkelerden rapor edilen hipervirulan 027 ribotipinin (Kuzey Amerika PFGE tip

1=NAP1; restriksiyon endonükleaz tip B1=REA tip B1) seçilmesi ve baskın hâle gelmesi ile ilişkilidir. Hipervirulan bu suş düzenleyici gen *cdtC* ve toksin A ve B'nin aşırı üretiminden sorumlu *tcdC* geninde delesyon olan ve tüm florokinolonlara dirençli olan bir suştur^(9,13,20).

Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (ECDC) tarafından 2008 yılında Avrupa'da *C.difficile* tanısı ve sürveyansı konusunda güncel durumu değerlendirmek amacıyla düzenlenen bir çalışmada insidansın giderek yükseldiği ve en sık saptanan ribotiplerin 014/020, 001 ve 078 olduğu ve 027 prevalansının % 5 olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada ülkemizde saptanan *C.difficile* insidansı Avrupa ortalamasının oldukça altında kalmış ve izole edilen suşların % 20'sinin hastane kaynaklı olduğu ve 014 ribotipinde olduğu belirlenmiştir⁽¹⁾.

Toplum kaynaklı infeksiyonlarda uygunsuz antibiyotik kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan kollateral hasara ait güncel örneklerden biri de daha önceden antibiyotiklerle karşı karşıya kalınması sonucu gastrik *Helicobacter pylori* suşlarında gelişen antibiyotik direncidir⁽¹⁴⁾. Çoğu viral olan üst solunum yolu infeksiyonlarının tedavisinde gereksiz kullanılan makrolidler *H.pylori*'de klaritromisin direnci ile ilişkilendirilmektedir. *H.pylori* infeksiyonlarının makrolidlerle tedavisi sonrasında hasta dışkılarında yüksek oranlarda klaritromisin dirençli enterokok suşları saptanmıştır. Bu süreçte hem klaritromisin+metronidazol kombine tedavisinin hem de hayvancılıkta kullanılan makrolid türevlerinin rol oynadığı ileri sürülmüştür. Metronidazol anti-anaerobik etkisiyle barsak florasını baskılayıp enterokokların artışına neden olurken, gıdalar yoluyla alınan makrolidler ve tedavi amaçlı kullanılan klaritromisin dışkıda makrolid ve çoklu dirençli enterokokların seçilmesini kolaylaştırmaktadır^(2,18).

Antibiyotik tedavi protokolleri özellikle lokal hastane direnç verileri dikkate alınarak yapılmaktadır. Bu noktada bu verilerin güncellenmesi ve aynı zamanda değişen duyarlılık sınırları açısından klinisyenlerin bilgilendirilmesi önem taşımaktadır. Antibiyotik duyarlılık sınır değerlerini belirleyen kuruluşlardan biri olan Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) 2010 yılında *Enterobacteriaceae* türlerinde

bazı sefalosporinler (sefazolin, seftazidim, sefotaksim, seftriakson, seftizoksım) ve aztreonam için duyarlılık sınır değerlerini yeniden belirlemiştir. Bu durum aynı MİK değerinin bir zaman sürecinde "duyarlı" başka bir zaman sürecinde ise "dirençli" olarak yorumlanmasına neden olabilmektedir. Bu durumun tedavi protokollerini doğru yönde etkilemesini sağlamak için klinisyenlerin hem değişen sınır değerleri hem de izolatların özgül MİK değerleri açısından bilgilendirilmesi gerekmektedir.

Antibiyotiklerin uygunsuz veya aşırı kullanımının hasta, hastane ekolojisi ve toplum üzerinde istenmeyen etkilerinin olduğuna dair örnekler ve raporlar yıllar içinde giderek artmaktadır. Kollateral hasar olarak tanımlanan bu etkiler farklı bakterilerle süperinfeksiyon veya dirençli bakterilerin seçilmesi ve bunlara bağlı gelişen çoklu dirençli bakterilerle kolonizasyon/infeksiyon şeklinde kendini gösterebilir. Uygulanacak antibiyotik tedavisine karar verirken yararının yanı sıra olası kollateral hasar durumu mutlaka göz önünde tutulmalıdır. Daha iyi bir antibiyotik yönetimi ile antibiyotiklere bağlı kollateral hasarı azaltmak ve faydalarını arttırmak mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BHB et al. Clostridium difficile infection in Europe: a hospital-based survey, *Lancet Infect Dis* 2011;377(9759):63-73.
2. Boerlin P, Wissing A, Aarestrup FM, Frey J, Nicolet J. Antimicrobial growth promoter ban and resistance to macrolides and vancomycin in enterococci from pigs, *J Clin Microbiol* 2001;39(11):4193-5. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.39.11.4193-4195.2001> PMID:11682559 PMCID:88516
3. Dela Pena AS, Asperger W, Kockerling F et al. Efficacy and safety of ertapenem versus piperacillin-tazobactam for the treatment of intra-abdominal infections requiring surgical intervention, *J Gastrointest Surg* 2006;10(4):567-74. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gassur.2005.06.015> PMID:16627223
4. Dinubile MJ, Friedland I, Chan CY et al. Bowel colonization with resistant gram-negative bacilli after antimicrobial therapy of intra-abdominal infections: observations from two randomized comparative clinical trials of ertapenem therapy, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24(7):443-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-005-1356-0> PMID:6756909
5. DiNubile MJ, Friedland IR, Chan CY et al. Bowel colonization with vancomycin-resistant enterococci after antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: observations from 2 randomized comparative clinical trials of ertapenem therapy, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;58(4):491-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2007.03.016> PMID:17509789
6. Gaynes R, Rimland D, Killum E et al. Outbreak of Clostridium difficile infection in a long-term care facility: association with gatifloxacin use, *Clin Infect Dis* 2004;38(5):640-5. <http://dx.doi.org/10.1086/381551> PMID:14986246
7. Gerding DN. Clindamycin, cephalosporins, fluoroquinolones and Clostridium difficile-associated diarrhea: this is an antimicrobial resistance problem, *Clin Infect Dis* 2004;38(5):646-8. <http://dx.doi.org/10.1086/382084> PMID:14986247
8. Goldstein EJC. Beyond the target pathogen: Ecological effects of the hospital formulary, *Curr Opin Infect Dis* 2011;24(Suppl 1):S21-31. <http://dx.doi.org/10.1097/01.qco.0000393485.17894.4c> PMID:21200181
9. Kuijper EJ, Coignard B, Tüll P; ESCMID Study Group for Clostridium difficile; EU Member States; European Centre for Disease Prevention and Control. Emergence of Clostridium difficile-associated disease in North America and Europe, *Clin Microbiol Infect* 2006;12(Suppl 6):2-18. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01580.x> PMID:16965399
10. Landman D, Chockalingem M, Quale JM. Reduction in the incidence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus and ceftazidime-resistant Klebsiella pneumoniae following changes in a hospital antibiotic formulary, *Clin Infect Dis* 1999;28(5):1062-6. <http://dx.doi.org/10.1086/514743> PMID:10452635
11. Lautenbach E, LaRosa LA, Marr AM, Nachamkin I, Bilker WB, Fishman NO. Changes in the prevalence of vancomycin-resistant enterococci in response to antimicrobial formulary interventions: impact of progressive restrictions on use of van-

- comycin and third-generation cephalosporins, *Clin Infect Dis* 2003;36(4):440-6.
<http://dx.doi.org/10.1086/346153>
 PMid:12567301
12. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes, *Clin Infect Dis* 2001;32(8):1162-71.
<http://dx.doi.org/10.1086/319757>
 PMid:11283805
 13. McDonald LC, Killgore GE, Thompson A et al. An epidemic, toxin gene variant strain of *Clostridium difficile*, *N Engl J Med* 2005;353(23):2433-41.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa051590>
 PMid:16322603
 14. McMahon BJ, Hennessy TW, Bensler JM. The relationship among previous antimicrobial use, antimicrobial resistance, and treatment outcomes for *Helicobacter pylori* infections, *Ann Intern Med* 2003;139(6):463-9.
 PMid:13679322
 15. Paterson DL. "Collateral damage" from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy, *Clin Infect Dis* 2004;38(Suppl 4):S341-5.
<http://dx.doi.org/10.1086/382690>
 PMid:15127367
 16. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A et al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial Infections, *Ann Intern Med* 2004;140(1):26-32.
 PMid:14706969
 17. Rahal JJ, Urban C, Horn D et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*, *JAMA* 1998;280(14):1233-7.
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.280.14.1233>
 18. Rice LB. Collateral damage, *Ann Intern Med* 2003;139(6):523-4.
 PMid:13679331
 19. Rice LB. The Maxwell Finland lecture: for the duration-rational antibiotic administration in an era of antimicrobial resistance and *Clostridium difficile*, *Clin Infect Dis* 2008;46(4):491-6.
<http://dx.doi.org/10.1086/526535>
 PMid:18194098
 20. Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN. *Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and pathogenesis, *Nat Rev Microbiol* 2009;7(7):526-36.
<http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro2164>
 PMid:19528959
 21. Tacconelli E, Angelis de G, Cataldo MA, Pozzi E, Cauda R. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis, *J Antimicrob Chemother* 2008;61(1):26-38.
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkm416>
 PMid:17986491
 22. Weber SG, Gold HS, Hooper DC, Karchmer AW, Carmeli Y. Fluoroquinolones and the risk for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitalized patients, *Emerg Infect Dis* 2003;9(11):1415-22.
 PMid:14718085 PMCID:3035560
 23. Wener KM, Schechner V, Gold HS, Wright SB, Carmeli Y. Treatment with fluoroquinolones or with beta-lactam-beta-lactamase inhibitor combinations is a risk factor for isolation of extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella* species in hospitalized patients, *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(5):2010-6.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01131-09>
 PMid:20211888 PMCID:2863615