

# ANTİBİYOTİK DİRENCİNİN KLİNİK VE EKONOMİK SONUÇLARI

Esin ŞENOL

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Beşevler,  
ANKARA  
esin.senol@gmail.com

## ÖZET

Günümüzde artık toplumsal kökenli enfeksiyonlarda da önemli bir sorun olan antibiyotik direncinin, prognoza doğrudan etkisi kesin kanıtlanmamış olmakla birlikte antibiyotik direnci ile hasta prognozu arasında; mortalite, morbidite ve artmış maliyet gibi parametreler bakımından anlamlı bir ilişki olduğu bilinmektedir. Dirençli etken enfeksiyonlarının genellikle altta yatan hastalıkları olan kritik hastalarda ve yoğun bakım üniteleri gibi özellikli birimlerde gelişiyor olması nedeniyle , direnç dışında da prognoza etkili pek çok faktör bulunmaktadır. Bugüne kadar yapılmış çalışmalar bu faktörleri tümüyle kontrol etmeyen ve bazı yöntem sorunları bulunan çalışmalardır. Ancak, dirençli etkenlerin, yetersiz tedavilere yol açan en önemli faktör olduğu bu çalışmaların ortaklaştığı önemli bir bulgudur. Antibiyotik dirençli etkenlerle gelişen enfeksiyonlarda , prognoza etkisi olan en önemli faktör, yaşamsal önemi olan erken dönemde, tedavilerin yetersiz kalması olasılığıdır. Ancak nedenlerden daha önemli olan, dirençli patojenlerin hasta prognozunu kötüleştirdiği gerçeği ve yayılımlarını önleyecek acil girişimlerin gerekliliğidir.

**Anahtar sözcükler:** direnç, prognoz, sağkalım, yetersiz tedavi

## SUMMARY

### The Clinical and Economic Outcomes of Antibiotic Resistance

Increasing rates of antibiotic resistance is an emergently growing problem, even in the community-acquired infections nowadays, which is believed to result in adverse consequences regarding patient outcomes for measures like mortality, morbidity and increased health care costs. However it is hardly difficult to find out the role of resistance as the most important factor associated with adverse outcomes in these critically ill patient groups as there are many other potential confounding factors. The studies analysing the role of resistance for patient outcomes are mostly criticised for several methodological problems that might have influenced the elucidated results. However, it has been nicely shown by several studies that resistant pathogens are frequently associated with the the administration of inappropriate therapy as many of the commonly used antibiotics have limited efficacy. Inappropriate therapy is already found out to be the most important factor associated with poor outcomes. Anyway, resistant pathogens are undoubtedly associated with adverse outcomes implicating the importance of urgent attempts to control the spread of them.

**Keywords:** inappropriate therapy, patient outcomes, prognosis, resistance

Günümüzde önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilen antibiyotik direncindeki artışın önemli klinik ve ekonomik sonuçları olduğu düşünülmektedir. Bu sonuçların tanımlanması genel anlamda doğru ve iyi yapılandırılmış antibiyotik kullanım politikaları oluşturmak, özel anlamda da hasta prognozunun öngörülebilmesi ve etkin tedavi planı oluşturulabilmesi açısından önem taşımaktadır. Antibiyotik dirençli mikroorganizmalar, hastane ve yoğun bakım üniteleri dışında son yıllarda toplumsal

kökenli enfeksiyonların da artan sıklıkta nedeni- dir. Hastane-kökenli enfeksiyonların yarısından fazlasının dirençli etkenlerle geliştiği bilinmektedir. Buna karşın yeni antibiyotik geliştirme çalışmaları yavaşlamış, neredeyse durağanlaşmıştır.

Tablo 1’de, Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Derneği’nin (IDSA), “ESKAPE” (kaçışı olmayan) patojenler olarak tanımladığı etkenler ve önemli direnç sorunları yer almaktadır<sup>(1)</sup>. Bu etkenler genellikle birden fazla sınıf antibiyotiğe

aynı anda direnç göstermekte bu nedenle de tedavisi güç ve geciken önemli infeksiyonlara yol açmaktadır.

**Tablo 1.** “ESKAPE” patojenler ve başlıca direnç sorunları.

Enterococcus faecium	(vankomisin direnci)
Staphylococcus aureus	(metisilin direnci)
Klebsiella spp.	(GSBL ve karbapenamaz)
Acinetobacter baumannii	(Çoklu-direnç)
Pseudomonas spp.	(Çoklu-direnç; karbapenam dahil)
Enterobacter spp.	(GSBL ve karbapenamaz)

Antibiyotik direncinin önemli klinik ve ekonomik sonuçları, başta mortalite ve morbidite artışı, hastanede kalış süresinin uzaması ve hasta bakım masraflarının artması olmak üzere, özellikle, metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), enterokoklar ve Gram negatif basiller (GNB) için çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir.

Antibiyotik direncinin en önemli klinik sonucu hasta prognozunu olumsuz etkilemesidir. Bunun ise doğrudan etkenin kendisi, yetersiz tedavi veya konak ile ilişkili faktörlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Bu faktörler arasında, en çok kabul gören bu infeksiyonları tedavi etmekteki yetersizlik veya gecikmedir. Yetersiz antibiyotik tedavisi, infeksiyon etkenine, in vitro olarak zayıf etkili ya da hiç etkisiz olan antibiyotiklerin kullanılması olarak tanımlanmaktadır<sup>(4)</sup>. Yetersiz tedavi ile mortalite arasındaki ilişki Kollef ve ark.<sup>(5)</sup>’ları tarafından yapılan bir çalışmada, gerek toplumsal-kökenli (TK) gerekse hastane-kökenli (HK) infeksiyonları olan ve yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) yatan hastalarda, gösterilmiştir (RR;4.26, 95 % CI; 3.52-5.15, p <0.0001). Bu çalışmanın bir başka önemli bulgusu ise, antibiyotik dirençli Gram-pozitif veya Gram-negatif etkenlerin, yetersiz antibiyotik tedavisi alan gruptaki en önemli etkenler olmasıdır. Yetersiz tedavi ile mortalite ilişkisi, sepsis, ventilatör-ilişkili pnömoni (VAP) gibi diğer ciddi infeksiyonlarda da gösterilmiştir<sup>(7,9)</sup>. Yetersiz tedavinin en önemli nedeni olan gecikmiş tedavi olasılığının *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Pseudomonas* spp. gibi çoklu-dirençli etkenler için yüksek olduğu tek-merkezli bir çalışmada, gösterilmiştir<sup>(6)</sup>. Bu şekilde, dirençli etkenlerle gelişen infeksiyonlarda, empirik olarak başlanılan antibiyotiklerin yetersiz kalma olasılığı mortaliteyi artıran ve direncin hasta prognozuna

olumsuz etkisini açıklayan önemli bir faktör olarak doğrulanmaktadır.

Dirençli etkenlerin hasta prognozuna olan olumsuz etkileri ile ilişkilendirilebilecek bir başka faktör ise, genellikle bu infeksiyonların zaten altta yatan ciddi hastalıkları olan ya da bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda gelişmesidir. Direncin, altta yatan hastalıktan bağımsız, hasta prognozuna etkisini gösteren önemli bir çalışmada, pediatrik febril nötropenik kanserli hastalarda, kan kültürü izolatlarının üçte bir kadarının çoklu-direnç gösteren etkenler olduğu, dirençli etken infeksiyonlarında ateşli ve bakteremik sürenin uzadığı, bunun da hasta prognozuna olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir<sup>(3)</sup>.

Direncin olumsuz klinik sonuçları ile ilişkilendirilen bir diğer faktör olan, dirençli bir etkenin virülansının artmış olabileceği var sayımı ise üreme sürelerinin kısalığı ve suşların çoğunda Panton-Valentine lökosidin ve diğer ekzotoksin genleri olduğu gösterilen, toplumsal-kökenli MRSA suşları dışında doğrulanmamıştır<sup>(2)</sup>. Bunun aksine, kolistin dirençli *Acinetobacter baumannii* ile yapılan çalışmalarda, dirence neden olan bazı gen mutasyonları sonucunda, dirençli suşların in vitro ve in vivo dayanıklılığının azaldığı, üreme sürelerinin uzaması ve letal dozların artması ile gösterilmiştir<sup>(10)</sup>.

Antibiyotik direncinin klinik sonuçları başlıca; mortalite, morbidite gibi parametreler ile tanımlanmaktadır. Mortalite: kaba mortalite ya da “atfedilen mortalite” olarak tanımlanabilmektedir. Kaba mortalite, mortalite üzerine etkisi olabilecek parametreleri ayırmaksızın ölüm oranlarını ölçerken, “atfedilen mortalite” etkisini ölçmek istediğimiz hastalık ya da durumun mortalite üzerine etkisini daha gerçekçi biçimde yansıtılmaktadır<sup>(11)</sup>. Ancak, “atfedilen mortalite” çalışmaları, ölüm oranları üzerinde etkili olabilecek tüm parametreler, özellikle altta yatan hastalık ve infeksiyon öncesi var olan ko-morbiditeler gibi önemli faktörler için olgu ve kontrollerin katı kriterlerle eşleştirildiği, yapılması daha güç olan çalışmalardır<sup>(12)</sup>.

Morbidite ise hastaların hastanede yatış süresi, yoğun bakım ünitesi (YBÜ) gereksinimi, cerrahi veya girişimsel işlem gereksinimi, fonksiyonel kapasite ve aktivite düzeyi olarak tanım-

lanmaktadır. Dirençli etken ilişkili çalışmalarda morbidite tanımının daha çok hastanede yatış süresi ile ilişkili olduğu dikkat çekmektedir.

Direncin ekonomik sonuçlarının ise en yanlış yorumlanan ölçüm olduğu bilinmektedir. Ekonomik sonuçların hastane masrafları, kaynak kullanımı, toplam hasta bakım masrafları gibi parametrelerle irdelenmesi gerekmektedir. Buna rağmen MRSA, enterokok ve GNB ile gelişen infeksiyonlardaki çalışmalar, direncin maliyeti duyarlı suşlara göre 6,000 ile 30,000 Amerikan doları kadar artırdığını göstermektedir<sup>(2)</sup>. Bu karşılaştırma hiç infekte olmayan hastalarla yapılacak olursa maliyet artış yansımaları çok daha büyük olacaktır.

Antibiyotik dirençli etkenlerin hepsinin değilse bile bazılarının mortalite, morbidite ve maliyet artışı gibi parametreler açısından hasta prognozunu kötü etkilediği bir gerçektir. Ancak, hem YBÜ'lerinde hem de genel olarak HK-infeksiyonlarda yapılan çalışmaların bazı yönetsel kısıtlamaları bulunmaktadır. Bu çalışmaların neredeyse tamamen retrospektif ve çoğunlukla tek-merkezli olması prognoza etkili olabilecek diğer faktörlerin kontrolünü güçleştirmektedir. Örneğin, tek merkezli çalışmalarda, coğrafi değişimden etkilenen epidemiyolojik faktörler göz ardı edilmektedir. Retrospektif çalışmalarda ise, iyi kriterlerle yapılan olgu-kontrol eşleşmeleri ve "çoklu değişkenlik" analizleri gibi yöntemler ile sonuca etkisi olabilecek diğer potansiyel faktörler kontrol edilmeye çalışılsa da, bu faktörlerin rolü tamamen dışlanmamaktadır.

Burada, Avrupa'daki 537 YBÜ'ni kapsayan geniş veri tabanlı, prospektif bir çalışmadan söz etmek yerinde olacaktır. Bu çalışmada, YBÜ infeksiyonlarından pnömoni ve kan dolaşımı infeksiyonları ile sık karşılaşılan 4 etken; *S.aureus*, *E.coli*, *A.baumannii* ve *P.aeruginosa* analiz edilmektedir. Pnömoninin, antibiyotik direncinden bağımsız olarak YBÜ'lerindeki mortaliteyi 2 kat artırdığı, antibiyotik direncininin mortaliteye fazladan % 20 katkısı olduğu, ancak dirençli etken infeksiyonlarının, YBÜ'de kalış süresini, duyarlı etkenlere göre artırmadığı gösterilmiştir<sup>(6)</sup>. Bu çalışmanın sonuçları, antibiyotik direncinin prognoza doğrudan etkilerini gösterebilmek için, geniş veri tabanlı, prospektif, hastalık

ve hasta ilişkili faktörlerin iyi kontrol edildiği çalışmalara gereksinim olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, antibiyotik direncinin klinik ve ekonomik sonuçları ile ilişkili faktörler, tüm faktörlerin birbiriyle ilişkisi, kontrolü ve doğru ölçümü her zaman mümkün olmadığından tartışmalı olmayı sürdürecektir. Ancak, direncin sonuçlarını göstermek için sık kullanılan mortalite yerine, morbidite ve hasta bakım masrafları daha duyarlı parametreler olarak kuvvetle önerilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Boucher HW, Talbot GH, Bradley SJ et al. Bad bugs no drugs: No ESCAPE; an update from the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 2009;48(1):1-12.  
<http://dx.doi.org/10.1086/595011>  
PMid:19035777
2. Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay and health care costs, *Clin Infect Dis* 2006;42(Suppl 2):S82-9.  
<http://dx.doi.org/10.1086/499406>  
PMid:16355321
3. El-Mahallawy HA, El-Wakil M, Moneer MM, Shalaby L. Antibiotic resistance is associated with longer bacteremic episodes and worse outcomes in febrile neutropenic children with cancer, *Pediatr Blood Cancer* 2010;22:1-6.
4. Kollef MH. The importance of appropriate initial antibiotic therapy for hospital-acquired infections, *Am J Med* 2003;115(7):582-4.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.09.002>  
PMid:14599641
5. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections; a risk factor for hospital mortality among critically ill patients, *Chest* 1999;115(2):462-74 .  
<http://dx.doi.org/10.1378/chest.115.2.462>  
PMid:10027448
6. Kollef KE, Schramm GE, Wills AR, Reichley RM, Micek ST, Kollef MH. Predictors of 30 day mortality and hospital costs in patients with ventilator-associated pneumonia attributed to potentially antibiotic-resistant gram-negative bacteria, *Chest* 2008;134(2):281-7.  
<http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-1116>  
PMid:18682456

7. Kumar A, Roberts D, Wood KE et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock, *Crit Care Med* 2006;34(6):1589-96.  
<http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9>  
 PMid:16625125
8. Lambert ML, Suetens C, Savey A et al. Clinical outcomes of health-care associated infections and antimicrobial resistance in patients admitted to European intensive-care units: a cohort study, *Lancet Infect Dis* 2011;11(1):30-8.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70258-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70258-9)
9. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia, *Chest* 1997; 111(3):676-85.  
<http://dx.doi.org/10.1378/chest.111.3.676>  
 PMid:9118708
10. López-Rojas R, Dominguez-Herrera J, McConnell MJ et al. Impaired virulence and in vivo fitness of colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*, *J Infect Dis* 2011;203(4):545-8.  
<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiq086>  
 PMid:21216865 PMCID:3071218
11. Pittet D, Tarara D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients, excess length of stay, extra costs and attributable mortality, *JAMA* 1994;271(20):1598-1601.  
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.1994.03510440058033>
12. Senol E, DesJardin J, Stark PC, Barefoot L, Snyderman DR. Attributable mortality of *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia, *Clin Infect Dis* 2002;34(12):1653-6.  
<http://dx.doi.org/10.1086/340707>  
 PMid:12032905

*Eş Zamanlı Oturum: Panel 15 sunularından*

## **ANTİFUNGAL TEDAVİ STRATEJİLERİ**

Yöneten: **Ömrüm UZUN**

- **Pediyatrik hastalarda antifungal tedavi stratejileri**  
**Ayper SOMER**