

NOZOKOMİYAL İNFEKSİYONLARDA ANTİBİYOTERAPİ SÜRELERİNİ KISALTMALI MIYIZ?

Halis AKALIN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, BURSA
halis@uludag.edu.tr

ÖZET

Antibiyotikler hastanede yatan hastalarda yaygın olarak kullanılmasına karşın, tedavi süreleri konusunda kanıta dayalı çok fazla bilgi yoktur. Klinisyenler dökümanite edilmiş infeksiyonlarda, dirençli bakterilerin neden olduğu infeksiyonlarda ve klinik tablonun ağır olduğu infeksiyonlarda antibiyotik tedavisi süresini uzun tutmak eğilimindedir. Antibiyotik tedavisinin en önemli açmazlarından biri, bir taraftan infeksiyonun tedavi edilmesi (bakteriyel eradikasyon), diğer taraftan da bu tedavi sırasında direnç gelişiminin engellenmesidir. Nozokomiyal infeksiyonlarda çoğu hastada yeterli klinik cevap sağlamak için genellikle 5-7 günlük antibiyotik tedavi süresi yeterlidir.

Anahtar sözcükler: antibiyotik süresi, nozokomiyal infeksiyonlar

SUMMARY

Should We Shorten the Duration of Antibiotic Therapy in Nosocomial Infections?

There is no enough evidence based data for the treatment duration of nosocomial infections although antibiotics are widely used in hospitalized patients. Clinicians tend to increase the duration of antibiotic treatment in documented bacterial infections, severely ill patients and infections due to resistant microorganisms. The most important dilemma for antibiotic treatment is the treatment of infections (bacterial eradication) and prevention of resistance during or after antibiotic treatment. Five-seven days antibiotic treatment is usually enough to provide clinically response in most patients with nosocomial infections.

Keywords: antibiotic duration, nosocomial infections

Antibiyotikler hastanede yatan hastalarda yaygın olarak kullanılmasına karşın, tedavi süreleri konusunda kanıta dayalı çok fazla bilgi yoktur. Bununla birlikte bazı nozokomiyal infeksiyonlar için hazırlanmış klavuzlarda tedavi süreleri konusunda öneriler mevcuttur. Yapılan çalışmalarda, özellikle yoğun bakım ünitelerinde antibiyotik tedavi sürelerinin birçok merkezde farklı olduğu gösterilmiştir⁽⁴⁾.

Bakteriyel infeksiyonların tedavisinde; uygun antibiyotik seçimi, farmakokinetik ve farmakodinamik parametreler, doz, verilmiş yolu ve tedavi süresi oldukça önem taşımaktadır^(23,24).

Antibiyotik tedavisinin amacı infeksiyona neden olan bakterinin eradikasyonudur ve sıklıkla belirti ve bulguların azalmasına bağlı olarak eradikasyonun gerçekleştiği düşünülür. Klinisyenler dökümanite edilmiş infeksiyonlarda, dirençli bakterilerin neden olduğu infeksiyonlarda ve klinik tablonun ağır olduğu infeksiyonlarda antibiyotik tedavi

süresini uzun tutmak eğilimindedir^(6,24).

Antibiyotik tedavisinin günümüzün en önemli açmazların-dan biri, bir taraftan infeksiyonun tedavi edilmesi (bakteriyel eradikasyon), diğer taraftan da bu tedavi sırasında gerek hedeflenen bakteride direnç gelişiminin önlenmesi gerekse florada bulunan bakterilerde direnç gelişiminin ve dirençli bakterilerin seçilmesinin engellenmesidir. Aynı zamanda yan etkiler ve maliyet de en alt düzeyde tutmak adına dikkate alınması gereken faktörlerdir^(2,25).

Hastane kökenli pnömonilerde ve ventilatörle ilişkili pnömonilerde geçmişte geleneksel olarak önerilen 14-21 günlük tedavi süreleri yerine, *Pseudomonas aeruginosa* gibi bakteriler dışındaki bakterilerin neden olduğu pnömonilerde ve tedaviye iyi cevap veren hastalarda tedavi süresinin 7 güne kadar indirilmesi konusunda çaba gösterilmesi önerilmektedir⁽¹¹⁾.

Kateterle ilişkili kan dolaşımı infeksiyonlarında ise

kateterin çekilmesi şartı ile birlikte; *Staphylococcus aureus* için 14 gün, Gram negatif çomaklar için 10-14 gün, koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) için 5-7 gün önerilmektedir. KNS enfeksiyonunda eğer kateter yerinde kalacaksa bu süre 10-14 güne çıkmaktadır⁽¹⁹⁾.

İntraabdominal enfeksiyonlarda antibiyotik tedavi süresinin 5-7 günden fazla olmaması önerilmektedir. Cerrahi sonrası gelişen Gram pozitif bakteri enfeksiyonlarında da ancak hastada bir düşünlük hali varsa ya da bağışıklığı kırılmış bir hasta ise 7 günden daha uzun tedavi gerekebileceği belirtilmektedir^(18,29).

Hastane ortamında önceden antibiyotik kullanımının dirençli bakterilerle enfeksiyon gelişme riskini anlamlı olarak artırdığı gösterilmiştir. Antibiyotiklere direnç gelişiminde iki basamak mevcuttur. İlk olarak antibiyotik tedavisi sırasında vücutta floralı bölgelerde bulunan bakterilerde direnç indüklenmekte ve daha sonra bu dirençli bakteri hastadan hastaya veya çevreye yayılmaktadır. Antibiyotik kullanımı-direnç ilişkisi bir kısır döngü olarak devam etmekte, direncin artışı ampirik tedavilerin başarısızlığına ve mortalitede artışa yol açmaktadır^(13,14,30).

Antibiyotik tedavisinin gereksiz yere uzatılması, dirençli bakterilerin seçilmesine, yan etkilerin ve maliyetin artmasına neden olmaktadır. Bununla birlikte kısa süreli antibiyotik tedavisinin tedavi başarısızlığı veya nökslere yol açabileceği iddiasının karşısına çıkarılabilecek kanıtların sınırlı olması nedeniyle genellikle uzun süreli tedaviler önerilmektedir⁽⁹⁾. Uzun süreli tedavide genellikle algılanan 10 gün ve üzerindeki antibiyotik tedavi süreleridir⁽⁴⁾.

Toplum kökenli enfeksiyonlarda kısa süreli antibiyotik tedavilerinin en az konvansiyonel tedavi süreleri kadar etkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir^(16,21,26).

Nozokomiyal enfeksiyonlarda ise tedavi sürelerinin kısaltılması konusunda en çok çalışılan nozokomiyal enfeksiyonlardan biri pnömonilerdir. Chastre ve ark.⁽³⁾ ventilatörle ilişkili pnömoni tedavisinde 15 ile 8 günlük tedavi sürelerini karşılaştırdıkları bir çalışmada 28. gün mortalite oranlarında anlamlı bir farklılık saptamamışlardır. Her iki tedavi grubunda rekürrens ve nöks açısından da anlamlı farklılık saptanmamış olmakla birlikte, alt grup analizinde non-fermentatif Gram negatif çomakların neden olduğu pnömonilerde rekürrens riski 8 günlük tedavi grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. 8 günlük tedavi alan grupta, rekürrense neden olan bakterilerdeki çoklu direnç oranı ise anlamlı olarak düşük saptanmıştır⁽³⁾.

Singh ve ark.⁽²⁸⁾ ventilatörle ilişkili pnömoni tanısında klinik pulmoner enfeksiyon skorunu (CPIS) kullandıkları çalışmalarında; CPIS'e göre pnömoni açısından düşük olasılıklı (CPIS \leq 6) 81 hastayı değerlendirmişlerdir. 39 hastadan oluşan grup (1.grup) 3 gün siprofloksasin 3x800 mg IV, 42 hastadan oluşan diğer grup ise (2.grup) takip eden

hekimin önerdiği standart tedaviyi (10-21 gün) almıştır. 3.gün değerlendirmesinde CPIS \leq 6 olan ve akciğer dışında enfeksiyonu olmayan 1.grup hastalarında (25 hasta) siprofloksasin kesilmiş, 3. günde CPIS \leq 6 olan ve akciğer dışında enfeksiyonu olmayan 25 hastanın olduğu diğer grupta ise 24 hastada standart tedavi devam etmiştir. Sonuçta gruplar arasında mortalite açısından fark bulunmamış, uzun süreli standart tedavi alan grupta yoğun bakımda yatış süresi, dirençli bakterilerle süperenfeksiyon gelişme oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Kısa süreli siprofloksasin alan 25 hastada, standart tedavi alan 24 hastaya göre antibiyotik maliyeti anlamlı olarak düşük saptanmıştır⁽²⁸⁾.

Ventilatörle ilişkili pnömoni tedavisi sırasında *Pseudomonas aeruginosa* ve enterik bakterilerle kolonizasyon genellikle tedavinin ikinci haftasında ortaya çıkmaktadır⁽⁷⁾.

Fagon ve ark.⁽¹⁰⁾ ventilatörle ilişkili pnömonilerin tanısında bronkoskopik yöntem kullanılmasının antibiyotik kullanımı ve mortalite oranları üzerine azalma yaptığını göstermişlerdir.

Luyt ve ark.⁽¹⁷⁾ ise VİP tanısında CPIS'ye dayanılarak konulan tanımlarla bronkoskopik yöntemle konulan tanımların uyumsuz olduğunu yaptıkları çalışmada göstermişlerdir.

Kateterle ilişkili *Staphylococcus aureus* bakteriyemilerinde 14 günden daha kısa süreli tedavilerin yeterli olabileceğini destekleyen çalışma yoktur. 14 günden kısa süreli tedavilerde komplikasyon oranları oldukça yüksektir⁽³²⁾.

Corona ve ark.⁽⁵⁾ yoğun bakım ünitesinde yaptıkları bir çalışmada kateterle ilişkili bakteriyemilerde ve sekonder bakteriyemilerde 5-7 günlük tedavi sürelerinin yeterli olduğunu göstermişlerdir.

Sonuç olarak 10 günün üzerindeki antibiyotik süreleri uzun olarak kabul edilmektedir. Uzun antibiyotik tedavisi süreleri ise maliyet, yan etki ve direnç artışını beraberinde getirmektedir. Kandidemilerde risk faktörlerine bakıldığında geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının önemli bir risk faktörü olduğu görülmektedir. Nozokomiyal enfeksiyonlarda çoğu hastada yeterli klinik cevap sağlamak için genellikle 5-7 günlük tedavi yeterlidir. Başlangıç tedavisinin uygunluğu tedavi süresinin kısalmasına etki eden en önemli faktörlerden biridir. Antibiyotik tedavi sürelerinin düzenlenmesinde kuşkusuz enfeksiyon bölgesindeki bakteri miktarı, bakterinin cinsi ve virülansı, direnç geliştirme potansiyeli gibi faktörler de oldukça önem taşımaktadır. Seçilen antibiyotiğin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri ise, eradikasyon ve direnç gelişiminin önlenmesi ve sonuçta tedavi süresinin kısalması açısından dikkate alınması gereken diğer faktörlerdir^(1,12,22,24,31).

Nozokomiyal pnömonilerde tanıda kullanılan klinik ve laboratuvar bulgularının gerilemesi ve CPIS takibi tedavinin kesilmesinde yol gösterici olabilir. Bu değerlendirme yapılırken radyolojik iyileşmenin geç olabileceği

unutulmamalıdır^(15,20).

CRP ve prokalsitonin düzeylerinin izlenmesi de gerek tanıda gerekse tedaviye cevabın izlenmesinde oldukça yol göstericidir^(8,27).

KAYNAKLAR

1. Bergogne-Berezin E: Treatment and prevention of nosocomial pneumonia, *Chest* 1995;108(Suppl):26-34.
2. Ceroni D, Regusci M, Pazos JM, Saunders CT, Kaelin A: Risks and complications of prolonged parenteral antibiotic treatment in children with acute osteoarticular infections, *Acta Orthop Belg* 2004;70:283-6.
3. Chastre J, Wolff M, Fagon JY et al: Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults, *JAMA* 2003;290:2588-98.
4. Corona A, Bertolini G, Ricotta AM, Wilson AJP, Singer M: Variability of treatment duration for bacteremia in the critically ill: a multinational survey, *J Antimicrob Chemother* 2003;52:849-52.
5. Corona A, Wilson APR, Grasi M, Singer M: Prospective audit of bacteremia management in a university hospital ICU using a general strategy of short-course monotherapy, *J Antimicrob Chemother* 2004;54:809-17.
6. Cuthbertson BH, Thompson M, Sherry A, Wright MM, Bellingan GJ on behalf of Intensive Care Society: Antibiotic-treated infections in intensive care patients in the UK, *Anaesthesia* 2004;59:885-90.
7. Dennesen PJ, van der Ven AJ, Kessels AG, Ramsay G, Bonten MJ: Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia, *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1371-5.
8. Du Clos TW, Mold C: The role of C-reactive protein in the resolution of bacterial infection, *Curr Opin Infect Dis* 2001;14:289-93.
9. Dugan HA, MacLaren DR: Duration of antimicrobial therapy for nosocomial pneumonia: possible strategies for minimizing antimicrobial use in intensive care units, *J Clin Pharmacy Therapeutics* 2003;28:123-9.
10. Fagon JY, Chastre J, Wolff M et al: Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial, *Ann Intern Med* 2000;132:621-30.
11. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator associated, and healthcare-associated pneumonia, *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388-416.
12. Hyatt JM, Schentag JJ: Pharmacodynamic modeling of risk factors for ciprofloxacin resistance in *Pseudomonas aeruginosa*, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21(Suppl 1):9-11.
13. 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;115:462-74.
14. Leibovici L, Soares-Weiser K, Paul M, Goldberg E, Herxheimer A, Garner P: Considering resistance in systemic reviews of antibiotic treatment, *J Antimicrob Chemother* 2003;52:564-71.
15. Luna CM, Blanzaco D, Niederman MS et al: Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome, *Crit Care Med* 2003;31:676-82.
16. Lutters M, Vogt N: Antibiotic duration for treating uncomplicated, symptomatic lower urinary tract infections in elderly women, *Cochrane Database Syst Rev* 2002(3):CD001535.
17. Luyt CE, Chastre J, Fagon JY, the VAP Trial Group: Value of the clinical pulmonary infection score for the identification and management of ventilator associated pneumonia, *Intensive Care Med* 2004;30:844-52.
18. Mazuski JE, Sawyer RG, Nathens AB et al: The Surgical Infection Society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: an executive summary, *Surgical Infections* 2002;3:161-73.
19. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ et al: Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections, *Clin Infect Dis* 2001;32:1249-72.
20. 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.
21. Michael M, Hodson EM, Craig JC, Martin S, Moyer VA: Short compared with standard duration of antibiotic treatment for urinary tract infection: a systematic review of randomised controlled trials, *Arch Dis Child* 2002;87:118-23.
22. Montravers P, Fagon JY, Chastre J et al: Follow-up protected specimen brushes to assess treatment in nosocomial pneumonia, *Am Rev Respir Dis* 1993;147:38-44.
23. Nicolau DP: Pharmacodynamic rationale for short-duration antibacterial therapy, *J Infect* 2002;44(Suppl A):17-23.
24. Pechere JC: Parameters important in short antibiotic courses, *J Int Med Res* 2000;28(Suppl 1):3-12.
25. Pichichero ME: Short course antibiotic therapy for respiratory infections: a review of the evidence, *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:929-37.
26. Pichicero M: Short courses of antibiotic in acute otitis media and sinusitis infections, *J Int Med Res* 2000;28(Suppl 1):25-36.
27. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J: Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis, *Clin Infect Dis* 2004;39:206-17.
28. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu WL: Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit, *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:505-11.
29. Solomkin JS, Bjornson HS, Cainzos M et al: A consensus statement on empiric therapy for suspected gram-positive infections in surgical patients, *Am J Surg* 2004;187:134-45.
30. 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.
31. Viudes A, Peman J, Canton E, Ubeda P, Lopez-Ribot JJ, Gobernado M: Candidemia at a tertiary-care hospital: epidemiology, treatment,

clinical outcome and risk factors for death, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:767-74.

32. Zeylemaker MMP, Jaspers CAJJ, van Kraaij MGJ, Visser MR, Hoepelman

IM: Long term infectious complications and their relation to treatment duration in catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:380-4.