



Ventilatörle İlişkili Pnömoni

Prof. Dr. Halis Akalın
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

Hastanede Gelişen Pnömoni

- Genellikle hastaneye yatıştan 48-72 saat sonra gelişen ve hastanın yatışında inkübasyon döneminde olmadığı bilinen pnömoni olguları ile, hastaneden taburcu olduktan sonraki 48 saat içinde ortaya çıkan pnömonilerdir

Sağlık Bakımı ile İlişkili Pnömoni

- Son 90 gün içinde iki gün veya daha fazla hastanede yatma
- Sağlık bakımı için uzun süreli bakım evinde kalma
- Evde infüzyon tedavisi(antibiyotik dahil)
- Evde bası yarası bakımı yapılması
- Son 30 gün içinde hemodiyaliz merkezine tedavi amaçlı devam etme
- Aile bireylerinde çok ilaca dirençli bakteri enfeksiyonu

Ventilatörle İlişkili Pnömoni VIP

Entübasyon sırasında pnömonisi veya pnömoni gelişme olasılığını destekleyici bulgusu olmayan mekanik ventilasyon desteğindeki bir hastada, entübasyondan 48-72 saat sonra gelişen pnömonidir

Türk Toraks Derneği Hastanede Gelişen Pnömoni Klavuzu 2009
Borgatta B and Rello J. BMC Infect Dis 2014

Epidemiyoloji

- INICC **13.6/1000** ventilatör günü

Rosenthal VD et al. Am J Infect Control 2010

- NHSN **3/1000** ventilatör günü

Edwards JR et al. Am J Infect Control 2009

Maliyet ve Mortalite

- VIP yatış süresini 10.8 gün artırıyor
- Hasta başına ek 5980 USD maliyet

Karaoglan H et al. Infez Med 2010

- Atfedilen mortalite %8.1

Nguile-Makao M et al. Intensive Care Med 2010

VİP-Risk Faktörleri

- ❑ >60 yaş
- ❑ KOAH, Altta yatan akciğer hastalığı
- ❑ PEEP
- ❑ Koma/Bilinç bozukluğu
- ❑ Hastalığın ciddiyeti
- ❑ Tedavi müdahaleleri
- ❑ ICP
- ❑ Büyük miktarda gastrik aspirasyon

VİP-Risk Faktörleri

- ❑ Önceden antibiyotik kullanımı
- ❑ Histamin reseptör blokeri ve/veya antiasit kullanımı
- ❑ Sonbahar-Kış
- ❑ Ventilatör devrelerinin 48 saatten önce değiştirilmesi
- ❑ Kendini ekstübe etmek-Reentübasyon
- ❑ MV>2 gün
- ❑ Trakeostomi
- ❑ Sırtüstü uzanma pozisyonu

VİP-Risk Faktörleri

- APACHE II skorunun yüksekliği
- Mekanik ventilasyon süresi

Ertuğrul BM et al. Saudi Med J 2006

Ventilatörle İlişkili Pnömoni

Etiyoloji

- ❑ Önceden antibiyotik kullanılmış olması
- ❑ Hastanede yatış süresi
- ❑ Mekanik ventilasyon süresi
- ❑ Altta yatan hastalık

Erken Dönem

Hastaneye yatıştan itibaren ilk 4 gün

- ❑ *Streptococcus pneumoniae*
- ❑ *Staphylococcus aureus*
- ❑ *Haemophilus influenzae*
- ❑ Enterik gram negatif çomaklar
- ❑ *Moraxella catarrhalis*

Geç Dönem (>4 gün)

- ❑ *P. aeruginosa*
- ❑ *S. aureus* (MRSA)
- ❑ *Acinetobacter* spp.
- ❑ *K.pneumoniae*
- ❑ *Enterobacter* spp.
- ❑ *Escherichia coli*

Etiyoloji-Özel durumlar

- Anaerobikler Aspirasyon, Torako-abdominal cerrahi
- *S.aureus* D.mellitus, koma, kafa travması, KRY, IV ilaç kullanımı, influenzae
- Legionella Yüksek doz steroid
- Aspergillus Yüksek doz steroid
- Pseudomonas KOAH, bronşektazi, kistik fibroz, yüksek doz steroid

VİP-Patogenez

- ❑ Sağlıklı kişilerde orofarenks flora bakterileri ile kolonizedir
- ❑ Entübasyon ve mekanik ventilasyon
(Endojen ve ekzojen mikroorganizmalarla kolonizasyon)
 - Subgingival plağa komşu yapılar
 - Peridontal alan
 - Orofarenks
 - Sinüsler
 - Mide
 - Trakea
- ❑ 4.günde kolonizasyon artışı
- ❑ Kolonizasyon pnömoni riskini artırır

VİP-Patogenez

Mikroorganizmaların geliş yolları

- ❑ Orofarenks sekresyonlarının aspirasyonu
- ❑ Kontamine aerosollerin inhalasyonu
- ❑ Hematojen yayılım(nadir)
- ❑ Bakteriyel translokasyon

VİP Tanısı

- Klinik yaklaşım
 - Radyografide yeni veya ilerleyici infiltrasyon ve aşağıdakilerden en az ikisi:
 - Ateş $> 38^{\circ}\text{C}$
 - Lökositoz veya lökopeni
 - Pürülan trakeal sekresyon
- Bakteriyolojik yaklaşım(invazif yöntemler)
 - Bronkoskopik veya non-bronkoskopik alt solunum yolu örneği alınarak kantitatif değerlendirme

VİP Tanısı

- Oldukça zordur ve uygun tanı stratejisi için görüş birliği yoktur
 1. Ateş
 2. Lökositoz
 3. Pürülan trakeobronşial sekresyon
 4. Akciğerde infiltratif görünüm
- 4+ 1 veya 2 veya 3=yüksek duyarlılık, düşük özgüllük
- 1+2+3+4=düşük duyarlılık, yüksek özgüllük

VİP-Radyolojik İnceleme

- Sadece radyolojik incelemenin VİP tanısı açısından güvenilirliği düşüktür
 - Konjestif Kalp Yetmezliği
 - Atelektezi
 - ARDS
 - İlaç reaksiyonları
 - Akciğer embolisi

VİP-Mikrobiyolojik İnceleme

- ❑ Alt solunum yolu örneği

- Etiyoloji

- VİP tanısı

- ❑ Kan kültürü

- %20 pozitif

- ❑ Plevral sıvı

Alt Solunum Yolu Örneği

- Proksimal örnekler
 - Endotrakeal aspirat
- Distal örnekler
 - 1. Bronkoskopik
 - Bronkoalveolar Lavaj(BAL)
 - Korunmuş Fırçalama Tekniği(PSB)
 - Korunmuş BAL(p-BAL)
 - 2. Non-Bronkoskopik
 - Bronş örneği
 - PSB
 - Mini-BAL(m-BAL)

Duyarlılık ve Özgüllük

Yöntem	Eşik Değer (cfu/ml)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
ETA	10^5 - 10^6 *	38-100	14-100
BAL	10^4	42-93	45-100
PSB	10^3	33-95	50-100

*Genellikle çalışmalarda 10^6 cfu/ml olarak alınmış

ETA-BAL-PSB

Sorunlar

- Duyarlılık ve özgüllük oranları geniş aralıklarda
 - Referans yöntemlerin farklılığı
 - İnceleme öncesi antibiyotik alımı
- BAL ve PSB'nin duyarlılığı daha iyi

ETA-BAL-PSB

Sorunlar

- ❑ BAL
 - Ortalama duyarlılık %75
 - Ortalama özgüllük %82
- ❑ PSB
 - Tek bir inceleme-%25 hata
 - Etkilenen lobtan alınmama-hata
- ❑ BAL-PSB
 - Pnömoninin erken dönemi
 - Antibiyotik almış hasta

Bronkoskopik Yöntem Yararlı mı?

- 413 VİP şüpheli hasta
 - Kalitatif ETA(209 hasta)
 - Bronkoskopik örnek(204 hasta)

Sonuç:Bronkoskopik örnek alınan grupta

1.Antibiyotik kullanımında azalma

2.14.gün mortalitede azalma

3.Erken dönemde daha az organ yetmezliği

Bronkoskopik Yöntem Yararlı mı?

- Bronkoskopik yöntem mortaliteyi deęiřtirmiyor
- Antibiyotik kullanım miktarını değiştirmiyor

Heyland D et al. N Eng J Med 2006

Kantitatif İnvazif – Kalitatif Non-invazif

- 3 çalışmada kantitatif invazif ile kalitatif non-invazif yöntem karşılaştırılmış(1240 hasta)
- 2 çalışmada ise kantitatif invazif ile kantitatif non-invazif yöntem karşılaştırılmış

Sonuç

- Kantitatif – Kalitatif : Mortalite farklı değil
- İnvazif – Non-invazif: Mortalite farklı değil

Kantitatif Endotrakeal Aspirat

- BAL ve/veya PSB kadar duyarlı ve özgül

Wu LC et al. Chest 2002

- Non-bronkoskopik BAL ile uyumlu

Elatrous S et al. Intensive Care Med 2004

- Rutin sürveyans BAL ile uyumlu

Michel F et al. Chest 2005

Kalitatif Endotrakeal Aspirat

- ❑ Kolonizasyon veya Enfeksiyon
- ❑ Duyarlılık yüksek
- ❑ Özgüllük düşük
- ❑ Antibiyotik almamış hastada üreme olmaması, büyük olasılıkla pnömoni olmadığı anlamına gelir
- ❑ Gram boyalı inceleme ampirik tedavide yol gösterici olabilir

CPIS – VİP Tanısı

- 13 çalışmanın meta-analizi
- Duyarlılık %65
- Özgüllük %64
- Tanı açısından performansı orta düzeyde

Shan J et al. Respir Care 2011

HITIT-II-2007 Duyarlılık

- *Escherichia coli* - ESBL(+)-%42
- *Klebsiella pneumoniae* - ESBL(+)-%41
- *Pseudomonas aeruginosa*
 - İmipenem %70
 - Piperasilin/tazobaktam %82
- *Acinetobacter baumannii*
 - İmipenem %45
 - CFP/Sulb %48

Ampirik Antibiyotik Tedavisi

- Ünitenin durumu
- Önceden alınmış kültürler
- Gram boyama(x10, SEC<10, PNL>25)
 - Stafilokok pnömonisi(ETA)
 - Negatif prediktif değer yüksek(ETA)

Her Ünite Kendi Durumunu ve Risk Faktörlerini Belirlemeli

- ❑ Erken ve geç dönem sınırları değişebilir
- ❑ Erken dönemde hastaneye özgü risk faktörleri olabilir
- ❑ Genel klavuzları gözü kapalı uygulamak tedavide ciddi sorun yaratır

Önceden Antibiyotik Alımı Dirençli Kökenlerle Enfeksiyon Riski

- Prospektif, tek merkez, 135 VIP
- Dirençli bakterilerle karşılaşma riski
- Sonuç
 - MV süresi 7 gün ve daha fazla
 - 15 gün içinde antibiyotik kullanımı dirençli bakterilerle karşılaşma riskini anlamlı olarak artırıyor

Trouillet JL, Am J Respir Crit Care Med 1998

Sürveyans Kùltürleri

- VIP'de ÇİD olasılığını tahmin etmede yararlı
- Duyarlılık %69
- Özgüllük %96
- Daha az oranda geniş spektrumlu antibiyotik başlanması

Depuydt P et al. Intensive Care Med 2008

Sürveyans Kültürleri

- ETA (haftada bir kez alındığında) kültürlerinin rehberlik ettiği başlangıç antibiyotik tedavisi %85 yeterli

Jung B et al. Intensive Care Med 2009

- ETA(haftada iki kez alındığında) kültürlerinin rehberlik ettiği başlangıç antibiyotik tedavisi %95 yeterli

Michel F et al. Chest 2005

- Tanıdan 1-3 gün önce alınan kültürlerle(ETA veya BAL), tanı sırasında alınan kültürler arasında benzerlik zayıf(0.63)

Sanders KM et al. J Crit Care 2008

Sürveyans Kültürleri

- Entübasyonun ilk günü alınan kültürün değeri, 2 günde bir alınan sürveyans kültürlerine göre geç dönem pnömoni etkenini tahmin etmede daha düşük

Gürsel G et al. Scand J Infect Dis 2010

- VİP tanısı öncesi ETA kültüründe *P.aeruginosa*, *A.baumannii* veya MRSA üremişse dikkate alınmalı

Joseph NM et al. Int J Infect Dis 2010

ATS Klavuzu-2005

- ❑ Uygun olmayan veya yetersiz tedaviden kaçınılması
- ❑ Lokal direnç oranları
- ❑ Antibiyotiklerin aşırı kullanımından kaçınılması
- ❑ Çoğul dirençli bakterilerle karşılaşma açısından risk faktörlerinin değerlendirilmesi

ATS Klavuzu-2005

Risk Faktörleri (Dirençli bakterilerle karşılaşma riski)

- ❑ Son 90 gün içinde antibiyotik tedavisi
- ❑ Hastanede kalış süresinin ≥ 5 gün
- ❑ Toplumda veya üniteye yüksek direnç oranları
- ❑ HCAP için risk faktörleri
 - Son 90 gün içinde ≥ 2 gün hastanede yatış
 - Bakımevinde veya uzun süreli bakım ünitesinde kalma
 - Evde infüzyon tedavisi(antibiyotikleri kapsayan)
 - 30 gün içinde kronik diyaliz
 - Evde yara bakımı
 - Aile içinde dirençli bakteri
- ❑ İmmünsüpresif hastalık ve/veya tedavi

Kriterlerin Performansı

- ❖ Fransa, YBÜ'ye yatış sırasında tarama
- ❖ Nazal, rektal ve ETA
- ❖ ÇİD (kolonizasyon veya enfeksiyon)
- ❖ 625 hastanın 83(%13)'ü ÇİD
- ❖ ÇİD için bağımsız risk faktörleri
 - Önceden AB kullanımı
 - Bakımevinde yaşamak
 - Önceden hastaneye yatış
- ❖ ATS/IDSA kriterleri
 - Duyarlılık %89, Özgüllük %39
 - NPV %96, PPV %19

Empiric Antibiotic Therapy for HAP

**HAP, VAP or HCAP Suspected
(All Disease Severity)**

**Late Onset (≥ 5 days) or Risk Factors for
Multi-drug Resistant (MDR) Pathogens
(Table 2)**

No

**Limited Spectrum
Antibiotic Therapy
(Table 3)**

Yes

**Broad Spectrum
Antibiotic Therapy
For MDR Pathogens
(Tables 4 & 5)**

ATS Klavuzu-2005

Tedavi Yaklaşımı (tüm pnömoniler için:hafif-orta-ağır)

□ Erken ve risk faktörü yok

-Seftriakson

-Levofloksasin, Moksifloksasin, Siprofloksasin

-Ampisilin-Sulbaktam

-Ertapenem

□ Geç veya risk faktörü var

Geç Başlangıçlı veya ÇİD Riski

- Sefepim
- Seftazidim
- İmipenem
- Meropenem
- Piperasilin-Tazobaktam
- +
- Siprofloksasin veya levofloksasin veya aminoglikozid
- MRSA: Linezolid veya vankomisin

Antibiyotik Dozları

- Sefepim 2 veya 3 x 1-2 g
- Seftazidim 3 x 2 g
- İmipenem 4 x 500 mg veya 3 x 1 g
- Meropenem 3 x 1 g
- Piperasilin-Tazo 4 x 4.5 g
- Amikasin 20 mg/kg/gün
- Levofloksasin 1 x 750 mg
- Siprofloksasin 3 x 400 mg

Monoterapi - Kombinasyon

- ❖ Geç dönem VIP'te ampirik antibiyotik tedavisinin uygun olması ve bakteriyolojik eradikasyon kombinasyon grubunda daha yüksek oranda(Prospektif-Randomize)

Heyland DK et al. Crit Care Med 2008

- ❖ Kombinasyon grubunda uygun ampirik tedavi oranı anlamlı olarak yüksek
- ❖ Uygun ampirik tedavi almayan grupta mortalite anlamlı olarak yüksek

Garnacho-Montero J et al. Crit Care Med 2007

ATS Klavuzu-2005

- ❑ Ardışık tedavi(kinolonlar, linezolid)
- ❑ Çoğul dirençli bakterilerin neden olduğu VİP:
 - Sistemik tedaviye yanıt yoksa aerosol şeklinde uygulama yapılabilir
 - Ampirik tedavide kombinasyon
 - Aminoglikozidler 5-7 gün
- ❑ MRSA: Vankomisin, Linezolid

KOLİSTİN – KOLİSTİMETAT SODYUM

1 mg Kolistin baz = yaklaşık 2,4 mg Kolistimetat sodyum

COLİMYCIN / KOÇAK'ta: 384 mg Kolistimetat sodyum var

1 mg Kolistin baz = 30.000 IU

1 mg Kolistimetat sodyum = 12.500 IU

1.000.000 IU
sodyum = 80 mg Kolistimetat

1.000.000 IU = 33.3 mg Kolistin Baz

150 mg Kolistin = 4.500.000 IU

Kolistin (Sanford, Aralık 2012)

- Konsantrasyona bağımlı etki
- Bakterisidal
- Tek doz sonrası(150 mg baz IV) Cmax 5-7.5 µg/ml
- Proteine bağlanma %50
- Serum yarılanma ömrü 2-3 saat
- Vd 0.34 L/kg
- Gebelikte C grubu
- Aminoglikozidler, AmB-d, Vankomisin ile birlikte nefrotoksisite artışı

Kolistin - VİP

- 1997-2001, 35 VİP-*A.baumannii*
- 21 hastada sadece kolistin duyarlı-Kolistin tedavisi(kolistin sülfometat sodyum)2.5-5 mg/kg/gün, 3 doz
- 14 hastada imipenem duyarlı-İmipenem(3 hastada sulbaktam, 2 hastada amikasin, 1 hastada tobramisin)
- Kolistin: 12 hastada klinik yanıt(%57)
- İmipenem: 8 hastada klinik yanıt(%57)

- Kolistin: 6/9(%66.7) bakteriyolojik eradikasyon
- İmipenem: 2/4(%50) bakteriyolojik eradikasyon
- Kolistin: 14.7 ± 4.1 (10-21)gün
- İmipenem: 13.2 ± 4.2 (10-21)gün
- Kolistin: 5(%24) hastada nefrotoksisite
- İmipenem: 6(%42) hastada nefrotoksisite
- Mortalite: Kolistin %61.9-İmipenem %64.2

Kolistin Tedavisi

- 2000-2007, Atina
- MDR gram negatif, 258(222'si YBÜ)
 - 170 *A. baumannii*
 - 68 *P. aeruginosa*
 - 18 *K. pneumoniae*
 - 1 *S. maltophilia*
 - 1 *E. cloacae*
- 135 izolat sadece kolistine duyarlı
- 155 pnömoni, 33 bakteriyemi, 22 abdominal enfeksiyon

Falagas ME et al. Int J Antimicrob Agents 2010

Kolistin Tedavisi

- Ortalama kolistin süresi 17.9 gün
- Tedavi başarısı
 - Kolistin, Kolistin + Meropenem %83.3
 - Kolistin + Pip/Tazo %64.7
 - Kolistin + Amp/Sulb %75
 - Kolistin + Diğer %61.3
 - Kolistin = Kolistin + Meropenem
- Yüksek doz – Düşük mortalite

Kolistin

- Kararlı düzeylere 2.günde ulaşıyor
- Yükleme dozu gerekli
- CMS ve kolistin renal yoldan atılıyor
- CMS ve kolistin hemodiyalizle atılıyor
- Sürekli hemofiltrasyonda 6 MU/gün

Couet W et al. Clin Pharmacol Ther 2011

Plachouras D et al. Antimicrob Agents Chemother 2009

Garonzik SM et al. Antimicrob Agents Chemother 2011

Kolistin - Doz Ne Olmalı ?

- Yükleme dozu (Kolistin baz)
 $3.5 \times 2 \times \text{Vücut ağırlığı}$ (ideal veya gerçek-düşük olanı kullanılır)
- İdame doz (yükleme dozundan 12 saat sonra geçilmesi ve 8-12 saatte bir verilmesi önerilmektedir)
 $3.5 \times [(1.5 \times \text{CrCl}) + 30]$
- $\text{CrCl} = \text{CrCl} \times \text{vücut yüzeyi} / 1.73 \text{ m}^2$
- İdame günlük maksimum doz < 475 mg

Colimycine - Prospektüs

- Yükleme dozu

- 5 mg/kg (300 mg'ı geçmeyecek şekilde)

- Kreatinin klirensinden bağımsız bir şekilde

- Diyalize girmeyen tüm hastalar için

Yükleme ve Yüksek Doz: Klinik Sonuç

- 300 mg yükleme – 2x150 mg idame
- 28 atak, 18 KDE ve 10 VIP
- *A.baumannii*(13), *K.pneumoniae*(13),
P.aeruginosa(2)
- 14 monoterapi, 14 kombinasyon(AG veya Karbapenem)
- Klinik kür: %82.1
- Akut böbrek hasarı %17.8

Pnömoni ve Kolistin İnhalasyonu

- Hayvan pnömoni çalışmasında intravenöz uygulama sonrası akciğer dokusunda kolistin saptanamamış
- Nebulizasyon uygulaması sonrası akciğer dokusunda kolistin saptanmış

Lu Q et al. Intensive Care Med 2010

Niçin Kolistin Saptanamıyor?

- Sadece serbest form ölçülmesi nedeniyle dokuya bağlı form ölçülememiş olabilir
- Yapılan tavşan çalışmalarında intravenöz uygulama sonrası bağlı formda kolistin saptanmış

Imberti R et al. Intensive Care Med 2010
Ziv G et al. J Vet Pharmacol Therapy 1982
Kunin CM et al. J Infect Dis 1971

BAL Sıvısında Kolistin

- 13 erişkin VİP
- Kolistin 3x2 MIU IV
- 2 günlük tedavi sonrası BAL sıvısında kolistin saptanamamış

Imberti R et al. CHEST 2010

- 2 hasta içeren bir çalışmada ise, 3x 225 mg IV uygulama sonrası ALF'de serumdan daha yüksek seviyelerde saptanmış
- Farklı sonucun nedenleri: BAL'ın dilüe olması ve ölçüm yöntemi alt sınırı

Markou N et al. CHEST 2011

Kolistin - İnhalasyon Tedavisi

- 2005-2008, ÇİD VİP tedavisi
- Retrospektif, vaka-kontrol
- Kolistin(43) ile kolistin + inhale kolistin(43) karşılaştırılması
- Sadece kolistine duyarlı *A.baumannii*, *P. aeruginosa* ve *K. pneumoniae*
- E test, ≤ 2 mg/L duyarlı
- Kolistin 3x3 MIU intravenöz
- Aerosol 2x1 MIU

Kolistin - İnhalasyon Tedavisi

- 66/86 *A. baumannii*
- Kolistin (IV) ortanca süresi 10(4-36) gün
- Kolistin(Aerosol + IV) ortanca süresi 13 (5-56) gün
- Bakteriyolojik eradikasyon oranları arasında fark yok
- Klinik başarı ve mortalite açısından anlamlı fark yok

Kolistin - İnhalasyon Tedavisi

- 2005-2007, Atina
- 121 VİP (92 olguda etken *A. baumannii*)
- 78 hasta(İV + inhalasyon), 18'inde etkili 3.antibiyotik
- 43 hasta sadece İV almış
- Klinik iyileşme
 - İV + inhalasyon 62/78(%79.5)
 - İV 26/43(%60.5),p=0.025

Kolistin - İnhalasyon Tedavisi

- Aynı anda başka bir antibiyotik almayan grup
 - İV + inhalasyon 46/60(%76.7)
 - İV 22/38(%57.9),p=0.049
- Hastane içi mortalite
 - İV + inhalasyon 31/78(%39.7)
 - İV 19/43(%44.2),p=0.69
- Çok değişkenli analizde mortalite için risk fak.
 - Yüksek APACHE II skoru
 - Malignite
 - Düşük İV kolistin/gün

Kolistin - İnhalasyon Tedavisi

- Klinik etkinlik daha iyi – mortalitede fark yok

Tumbarello M et al. Chest 2013

- Klinik etkinlik daha iyi değil

Rattanaumpawan P et al. J Antimicrob Chemother 2010

Kolistin – VIP- İnhalasyon

- <40 kg 2 x 0.5 milyon ünite
- >40 kg 2 x 1 milyon ünite
- Ciddi veya tekrarlayan enfeksiyonlarda 3 x 2 milyon ünite'ye çıkılabileceği destekleniyor
- Spontan solunumu olan hastalarda 1 milyon ünite
- Kolistin 4 ml SF'e eklenir ve solüsyon 8 l/dk oksijen ile nebulize edilir
- FDA onayı yok

Tigesiklin - Kolistin - Direnç Durumu

- 2004-2010, Ankara
- 100 *A. baumannii* (kan izolatu), E-test
- Antibiyotik duyarlılık oranları
 - Kolistin %98
 - Tigesiklin %94
 - İmipenem %17
 - Meropenem %17
 - Doripenem %18
- OXA-23(%31) artıyor
- OXA-58(%23) azalıyor

Tigesiklin Kombinasyonları

- Tig – CO > Tig – RİF, Tig – CO > CO – RİF

Dizbay M ve ark. J Antibio 2010

- Tig – CO = Sinerji yok

Arroyo LA et al. Antimicrob Agents Chemother 2009

- Tig – CO sinerji %10, Tig – SUL sinerji %8
Meropenem R varsa Tigesiklin MİK'leri
yüksek

Özbek B, Ötük G. Int J Antimicrob Agents 2010

Kolistin - Tigesiklin

- 50 karbapenem dirençli *A.baumannii*
- Kolistin direnci %4
- Tigesiklin direnci %36
- Kolistin + Tigesiklin sinerji %12

Tigesiklin - HGP

- ❖ Faz III, randomize çift kör
- ❖ HGP, İmipenem ve Tigesiklin
- ❖ VIP'te imipenem > Tigesiklin
- ❖ VIP – *A. baumannii*
 - İmipenem 18/19(%94.7)
 - Tigesiklin 12/21(%57.1)

Tigesiklin – *A.baumannii* - NP

- 72 NP(47 VIP)
- Tüm izolatlar tigesikline duyarlı
- 23 hastada monoterapi
- Mikrobiyolojik eradikasyon %65.3
- Mortalite %53.9
- VIP mortalitesi 30/47

Tigesiklin – *A. baumannii* - NP

- 112 hastada 116 nozokomiyal pnömoni atağı
- Ortalama yaş 70.8
- Ortalama APACHE II 21.8
- %74.1 VIP
- Sulbaktam direnci %88.8
- Tigesiklin direnci %8.8
- Kolistin direnci %2.4
- %62.1 kombinasyon tedavisi(sefalosporin, kolistin, FQ)

Tigesiklin – *A. baumannii* - NP

- Tedavi sırasında tigesikline direnç gelişimi %24.6
- Klinik yanıt %60.3
- MDRAB tek etken – klinik yanıt -%45.2
- Mortalite %36.2
- 6 atakta MDRAB bakteriyemisi
 - 2 hastada MİK \leq 1 mg/L - klinik yanıt
 - 4 hastada MİK $>$ 1 mg/L - mortalite

Karbapenem - Uzamış İnfüzyon

Wang D et al. Int J Antimicrob Agents

2009

Table 1. Patient characteristics and clinical data in the two groups.

Characteristic	Conventional bolus dosing group	Extended-infusion group	<i>P</i> -value
Age	39.67 ± 21.62	44.33 ± 21.02	>0.05
Sex (M:F)	9:6	10:5	
APACHE II score	17.33 ± 5.82	20.33 ± 4.29	>0.05
% success			
Day 3	40% (6/15)	33.33% (5/15)	>0.05
Day 5	86.67% (13/15)	93.33% (14/15)	>0.05
Day 7	100% (15/15)	100% (15/15)	>0.05
Relapse ratio	6.67% (1/15)	0	>0.05
Days of treatment ^a	5.27 ± 1.95	4.80 ± 1.36	>0.05
Meropenem cost (\$)	1038.83 ± 51.08	684.06 ± 36.25	<0.01

APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation.

Mean ± 1 standard deviation.

VİP - MRSA

- Linezolid 2x600 mg İV
- Vankomisin İV
 - Yükleme dozu 25-30 mg/kg
 - İdame dozu 15-20 mg/kg, 8-12 saatte bir
 - Vadi düzeyleri 15-20 mg/L
 - AUC/MIC \geq 400

Tedaviye Yanıt

- Klinik

 - Ateş

 - Lökosit

 - Balgam veya ETA

 - Kan gazları

- Mikrobiyolojik

- Radyolojik

Ampirik antibiyotik tedavisi, belirgin klinik kötüleşme veya tedaviye dirençli bakteri üremesi nedenleri dışında ilk 48-72 saatte değiştirilmemelidir

Tedavi Süresi

-Genellikle klinik cevap için 5-7 gün gereklidir

Tedavi süresi bireyselleştirilmeli

-Pnömoninin ağırlığı

-Klinik cevabın alınmasına kadar geçen süre

-Etiyoloji

Ventilatörle İlişkili Pnömoni Tedavisinde 8 ile 15 Günlük Sürelerin Karşılaştırılması

- ❑ Prospektif, randomize, çift-kör
- ❑ 51 YBÜ, 1999-2002
- ❑ 401 VİP(BAL ile tanı almış)
- ❑ 197 hasta 8 gün, 204 hasta 15 gün
- ❑ Primer değerlendirme hedefleri :28 gün izlem
 - Ölüm
 - Rekürrens
 - Antibiyotiksiz gün
- ❑ Sekonder değerlendirme hedefleri
 - MV(-) gün, YBÜ'de kalış vd.

Chastre J et al. JAMA 2003

Ventilatörle İlişkili Pnömoni Tedavisinde 8 ile 15 Günlük Sürelerin Karşılaştırılması

- ❑ Erken dönem VİP ve 15 gün içinde antibiyotik almayan olgular çıkarılmış
- ❑ Bronkoskopi sonrası 24 saat içinde uygun ampirik tedavi başlanan hastalar
- ❑ Ampirik tedavi: ATS klavuzu-Kombinasyon
- ❑ Relaps ya da rekürrens: BAL tekrarı

Chastre J et al. JAMA 2003

Ventilatörle İlişkili Pnömoni Tedavisinde 8 ile 15 Günlük Sürelerin Karşılaştırılması

□ Sonuçlar

Mortalite(28.gün)

8 günlük tedavi: **%18.8**

15 günlük tedavi: **%17.2**

Rekürrens

8 günlük tedavi: **%28.9**

15 günlük tedavi: **%26**

Nüks Süper enf

%16.8 %19.8

%11.3 %18.6

NFGNB-Rekürrens

8 günlük tedavi: **%40.6**

15 günlük tedavi: **%25.4**

Nüks Süper enf

%32.8 %20.3

%19 %12.8

Ventilatörle İlişkili Pnömoni Tedavisinde 8 ile 15 Günlük Sürelerin Karşılaştırılması

□ Antibiyotiksiz gün sayısı

8 günlük tedavi: 13.1

15 günlük tedavi: 8.7 p<0.001

□ Geniş spektrumlu antibiyotiksiz gün sayısı

8 günlük tedavi: 18.4

15 günlük tedavi: 15.3 p<0.01

□ Çoğul dirençli bakterilerle rekürrens 8 günlük tedavi grubunda daha az(%42.1-%62.3, p=0.04)

Chastre J et al. JAMA 2003

VİP-Klinik Parametreler-Takip

- ❑ 27 VİP
- ❑ Klinik parametrelerde iyileşme ilk 6 günde
 - Lökosit
 - Ateş
 - PaO₂/FiO₂
- ❑ ETA tedavi takibinde yanıtıcı
- ❑ Dirençli bakterilerle kolonizasyon genellikle tedavinin 2.haftasında

Dennesen JW et al. Am J Respir Crit Care Med 2001

VİP-CPIS-Klinik Takip-Prognoz

- ❑ 63 VİP olgusu
- ❑ Tanıdan 3 gün önce, tanıda, 3.gün, 5.gün ve 7.gün CPIS
- ❑ 28.gün mortalitesi-31 hasta yaşıyor
- ❑ Yaşayanlarda CPIS 3.ve 5.günde iyileşiyor
- ❑ Yaşayanlarda PaO₂/FiO₂ 3. ve 3.günde iyileşiyor
- ❑ Ampirik tedavi yeterli olanlarda CPIS iyileşiyor

Luna CM et al. Crit Care Med 2003

VİP-CRP-Prokalsitonin-MR-proANP

- ❑ Günlük CRP ölçümü ve 4.gündeki düşme oranı klinik yanıt ve prognoz konusunda yararlı olabilir
- ❑ Serum prokalsitonin ve CRP düzeyleri (4.gündeki azalma) prognoz konusunda yardımcı olabilir
- ❑ MR-proANP prognozu tayin etmede yardımcı olabilir

Povoa P et al. Eur Respir J 2005

Luyt CE et al. Am J Respir Crit Care Med 2004

Duflo F et al. Anesthesiology 2002

Seligman R et al. Crit Care 2006

Seligman R et al. Intensive Care Med 2008

Tedavide Başarısızlık

- ❑ Tanı doğru mu?
- ❑ Yetersiz antibiyotik tedavisi
 - Nadir karşılaşılan mikroorganizmalar
 - Dirençli mikroorganizma
 - Tedavi sırasında direnç gelişimi
- ❑ Komplikasyon
- ❑ Akciğer dışında enfeksiyon odağı

Özet

- ❑ Yetersiz ampirik tedavi-Mortalite artışı
- ❑ Tedavide gecikme-Mortalite artışı
- ❑ Ampirik antibiyotik tedavisi: Tüm riskleri ve ilkeleri gözönüne alarak hastaya göre ayarla
- ❑ 3.ve 7.günlerde tanı ve tedaviyi sorgula
- ❑ Kültür-Antibiyogram sonucuna göre mutlaka spektrumu gözden geçir ve uygunsa spektrumu daralt
- ❑ Tedavi sürelerini hergün tartış
- ❑ Multidisipliner yaklaşım

