



## Yoğun Bakım Literatüründen Seçmeler

# Erişkinlerde Ventilatörle İlişkili Pnömoni Tedavisinde 8 ve 15 Günlük Antibiyotik Tedavisinin Karşılaştırılması

### Randomize Çalışma

Comparison of 8 vs 15 Days of Antibiotic Therapy for Ventilator-Associated Pneumonia in Adults: A Randomized Trial.

Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, Clementi E, Gonzales J, Jusserand D, Asfar P, Perin D, Fieux F, Aubas S, for the PneumA Trial Group.  
JAMA 2003;290:2588-98.

Hastaneler ve özellikle yoğun bakım üniteleri (YBÜ) çok ilaca dirençli bakterilerin ortaya çıkması ve hızla yayılması problemiyle karşı karşıyadırlar. Bu problemle mücadelede infeksiyonlardan korunma ve antibiyotik tedavisinin daha iyi kullanımını özellikle de kısa süreli ve az sayıda antibiyotik verilmesi önemlidir. YBÜ'lerde uzun süre mekanik ventilasyon tedavisi gerektiren hastalarda gelişen hastane kökenli pnömoniler en sık antibiyotik tedavisi gerektiren infeksiyonlardandır. Halen prospektif randomize kontrollü çalışmalarla gösterilmese de ventilatörle ilişkili pnömoniler (VIP)'de antibiyotik tedavi süresi 14-21 gün olarak önerilmektedir. Bunun nedeni teorik olarak kısa süreli tedavi ile relaps riskinin yüksek olmasıdır. Relaps riski metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* ve *Haemophilus influenzae* gibi antibiyotiklere duyarlı mikroorganizmalarda düşüken, *Pseudomonas aeruginosa* gibi solunum yollarından eradike edilmesi zor bakteri-

ler için yüksektir. Bu randomize çalışmada bronkoskopik olarak alınan örneklerin kantitatif kültürleriyle VIP tanısı konulan hastalarda 8 ve 15 günlük antibiyotik tedavi rejimlerinin sonuca etkisi değerlendirildi.

#### YÖNTEM

Bu çalışma Fransa'da 51 merkezde randomize, sekizinci güne kadar çift-kör olarak ve iki paralel grupla yapıldı.

Entübe ve en az 48 saattir mekanik ventilasyon uygulanan hastalar bronkoskopik örneklerin kantitatif kültürleri ve klinik bulgular VIP'le uyumluysa çalışmaya alındı. Hastalar bronkoskopiden üç gün sonra randomize olarak 8 veya 15 günlük tedavi rejimine alındı. Hastalar antibiyogram sonuçları belli olana kadar ampirik olarak geniş spektrumlu beta-laktam bir antibiyotikle aminoglikozid veya kinolon kombinasyonu aldılar. Antibiyogram sonucundan sonra olabildiğince daha dar spektrumlu tedaviye ge-

Hazırlayan: Doç. Dr. Gül GÜRSEL

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA  
e-mail: ggursel@gazi.edu.tr

çildi ve daha önce belirlenen sürelerden önce bir rekürrens olmadığı sürece tedaviler gruba göre 8. veya 15. günde kesildi. Rekürrens relaps ve süperinfeksiyon olarak iki alt gruba ayrıldı.

Primer sonuç ölçümleri ilk bronkoskopi yapıldıktan sonra 28 gün içinde herhangi bir nedenle ölüm, infeksiyon rekürrensi, antibiyotiksiz gün sayısı olup, sekonder sonuç ölçümleri yine ilk 28 günde mekanik ventilasyonsuz gün sayısı, organ yetmezliği olmayan gün sayısı, YBÜ'de kalış süresi, istenmeyen sonuç oranı (ölüm, rekürrens, herhangi bir nedenle 48 saatte daha uzun süre yeni antibiyotik başlanması), 60. günde mortalite, hastane mortalitesi, YBÜ'de kalış süresince ortaya çıkan çok ilaca dirençli bakteri infeksiyonu oranıdır.

### BULGULAR

Yüzdoksanyedisi sekiz günlük tedavi protokolünde 204'ü 15 günlük protokolde olmak üzere toplam 401 hasta çalışıldı. Her iki grubun yatışta ve çalışmaya girişteki bütün klinik özellikleri benzerdi, ancak 15 gün tedavi alan grupta bayan hasta sayısı anlamlı olarak fazlaydı.

### Primer Sonuçlar

Yirmisekizinci günün sonunda sekiz gün tedavi alan grupta mortalite %18.8, 15 gün tedavi alan grupta %17.2 olarak bulundu (%95 CI-%3.7 %6.9). Mikrobiyolojik olarak doğrulanan akciğer infeksiyonu rekürrens oranı sekiz günlük grupta %28.9, 15 günlük grupta %26 olup, arada anlamlı fark bulunmadı. Relaps ve süperinfeksiyon oranları da iki grup arasında benzer olarak bulundu. Her iki grup arasında yaşam süreleri açısından fark yoktu.

Sekiz günlük tedavi grubu 15 gün grubuna göre daha fazla antibiyotiksiz gün geçirdi ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı bu grupta daha azdı. Her iki grup arasında ilave antibiyotik alımı açısından fark bulunmadı.

Bütün bunlara rağmen eğer primer infeksiyon nonfermentatif gram-negatif basillere bağlı ise sekiz günlük tedavi grubunda (%40.6) 15 günlük gruba (%25.4) göre %15 oranında anlamlı olarak yüksek rekürrens oranları saptandı.

### Sekonder Sonuçlar

Her iki grup arasında sekonder sonuç ölçümlerinden hiçbirisi arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Rekürren infeksiyon gelişen hastalarda 8 günlük tedavi grubunda çok ilaca dirençli patojenlerle infeksiyon oranı 15 günlük gruptan daha azdı (%42.1 ve %62.3, p= 0.04).

### YORUM

Bu çalışmada uygun ampirik antibiyotik tedavisi alan VIP'li hastalarda antibiyotik tedavisini sekiz günden daha uzun süre vermenin herhangi bir yararı saptanmadı. Mortalite infeksiyon rekürrens oranı dahil tüm primer ve sekonder sonuç ölçümleri gruplar arasında benzerdi. Yine bu çalışmada sekiz günlük tedavi grubunda ilk 28 günde antibiyotiksiz gün sayısı 15 günlük gruptan %50 daha fazlaydı yani kısa süreli tedavi grubundaki VIP'li hastalar gereksiz antibiyotik kullanımına daha az maruz kalmışlardı. Bir diğer önemli bulgu 15 günlük tedavi grubunda rekürrenslere çok ilaca dirençli mikroorganizmaların daha çok sorumlu olmasıydı. Bu çalışmada *P. aeruginosa* gibi nonfermentatif gram-negatiflerle olan VIP'de sekiz gün tedavi alan grupta 15 günlük gruba göre rekürrens oranı anlamlı olarak daha yüksek olmakla beraber bu sonuç mortalite oranları ve istenmeyen sonuç oranlarını etkilemedi.

Sonuç olarak, bu çalışmada *P. aeruginosa* gibi nonfermentatif gram-negatif basillerle olan VIP'ler ve bağışıklığı baskılanmış hastalar hariç 15 günlük tedavinin sekiz günlük tedaviye bir üstünlüğü olmadığı gösterilmiş ve YBÜ'de VIP'li hastalarda bu stratejiyi benimseyerek hem direnç oranlarının azaltılabileceği hem de maliyetin azaltılabileceği vurgulanmıştır.

### KAYNAKLAR

1. Fink MP, Snyderman DR, Niederman MS, et al. Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients: Results of a multicenter, randomized, double blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem cilastatin. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:547-57.
2. Rello J, Mariscal D, March F, et al. Recurrent *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in ventilated patients: Relaps or reinfection? *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:912-6.
3. Lepper PM, Grusa E, Reichl H, Hogel J, Trautmann M. Consumption of imipenem correlates with beta-lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2920-5.
4. Dennesen PJ, van Der VA, 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.
5. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit: A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:505-11.