



# Ventilatörle İlişkili Pnömonide Ampirik Tedavi Seçenekleri

## Choices of Empirical Therapy for Ventilator-Associated Pneumonia

Nurettin ERBEN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye  
Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Eskişehir Osmangazi, Eskişehir, Turkey

### ÖZET

Ventilatörle ilişkili pnömoni (VIP), endotrakeal entübasyon sonrası 48 saat veya daha sonra gelişen pnömonidir. VIP'in mortalite oranı %20-50 arasında değişir. Erken ve uygun ampirik antibiyotik tedavisi, VIP'i olan hastalarda mortaliteyi önemli oranda azaltır. Ampirik tedavi verilirken antimikrobiyal seçimi; yakın zamandaki antibiyotik tedavisine, yoğun bakım ünitesindeki yerleşik floraya, altta yatan hastalıkların varlığına, mevcut kültür verilerine, çoklu ilaca dirençli patojenler için risk faktörlerine dayanmalıdır. Çoklu ilaca dirençli patojenler için risk faktörü taşıyan hastalara, geniş spektrumlu ampirik tedavi önerilir. Tedavi, etken izole edildiğinde duyarlılığına göre daraltılmalıdır. VIP'li hastalarda antibiyotiklerin aşırı ve yanlış kullanımı çoklu ilaca dirençli suşların ortaya çıkmasına ve antibiyotik toksisitesine neden olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Ventilatörle ilişkili pnömoni, Ampirik tedavi.

Geliş Tarihi: 16/05/2012 • Kabul Ediliş Tarihi: 25/05/2012

### ABSTRACT

Ventilator-associated pneumonia (VAP) is the pneumonia that develops 48 hours or longer after endotracheal intubation. The mortality rate of VAP ranges from 20% to 50%. Early and appropriate empirical antibiotic therapy significantly reduces mortality for patients with VAP. While giving empirical therapy, antimicrobial selection should be based upon risk factors for multidrug resistance pathogens, including recent antibiotic therapy, the resident flora in the intensive care unit, the presence of underlying diseases, and available culture data. For patients with risk factors for multi drug resistance pathogens, empiric broad-spectrum therapy is recommended. Therapy should be narrowed based upon the susceptibility pattern of the pathogens identified. Misuse or over use of antibiotics in patients with VAP may lead to multiple drug resistant strains of pathogens to evolve and to antibiotic toxicity.

**Key Words:** Ventilator-associated pneumonia, Empirical therapy.

Received: 16/05/2012 • Accepted: 25/05/2012



**V**entilatörle ilişkili pnömoni (VİP), entübasyon sırasında pnömonisi olmayan, invaziv mekanik ventilasyon desteğindeki bir hastada endotrakeal entübasyondan 48 saat veya daha sonra gelişen pnömonidir (1). Entübe olan hastaların yaklaşık %8-28'inde VİP gelişir. VİP gelişen hastaların %24-76'sı bu nedenle kaybedilir (2). Mortalite riski, özellikle çoklu ilaca dirençli (ÇİD) mikroorganizmalarla gelişme riski yüksek olan geç dönem başlangıçlı VİP olgularında yüksektir. VİP gelişen hastalar ortalama 7-9 gün kadar daha fazla hastanede kalmakta ve hasta başına 40.000 dolar ek maliyete neden olmaktadır (1,3). Mortalitesi ve morbiditesi yüksek olan bu durumda, etken olabilecek mikroorganizmaları kapsayacak uygun tedavinin erken dönemde başlanması çok önemlidir. Fakat mekanik ventilatör desteği alan hastalarda pnömoni tanısı koymak zordur. Birçok klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik veri pnömoniyi taklit edebilir. Bu durumda hastalar gereksiz tedavi alarak, dirençli bakterilerle gelişebilecek süperinfeksiyon riskine ve antibiyotik yan etkilerine maruz kalabilirler.

### ÇOKLU İLACA DİRENÇ

Çoklu ilaç direnci, gram-negatif bakterilerde en az iki grup antibiyotiğe direnci tanımlamada kullanılır (örn. penisilin ve sefalosporin). Yaygın ilaç direnci (extensively-drug resistant; XDR) gram-negatif basillerde; kolistin, tigesiklin ve aminoglikozidler hariç diğer tüm antibiyotiklere di-

rençli bakterileri tanımlamak için kullanılır. Sefepim, seftazidim, imipenem, meropenem, piperasilin-tazobaktam, siprofloksasin ve levofloksasin gibi, VİP'in ampirik tedavisi için önerilen antibiyotiklerin tümüne aynı zamanda direnç olabilir (4). ÇİD için bilinen risk faktörleri Tablo 1'de verilmiştir.

### AMPIRİK TEDAVİ

VİP gelişen hastalarda ideal ampirik antibiyotik tedavisi iki farklı durum arasındaki dengeyi sağlamaya yöneliktir. Birinci durum, gerçek bakteriyel pnömoni olgularında yetersiz tedaviyi önlemek için geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedaviye başlamaktır. İkinci durum ise gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınmayı sağlamaktır (5). Ampirik antibiyotik tedavisi başlanırken, antimikrobiyal seçimi;

- ÇİD patojenler için risk faktörleri,
- Eğer varsa son zamanlarda antibiyotik tedavisi,
- Hastane veya yoğun bakım ünitesindeki yerleşik flora,
- Eşlik eden hastalıkların varlığı,
- Ulaşılabilen mikrobiyolojik verilere dayanmalıdır.

Ampirik tedavi spektrumu, kültür sonuçları elde edildiğinde duyarlılık durumuna göre daraltılır.

**Tablo 1. Ventilatörle ilişkili pnömonili hastada çoklu ilaca dirençli bakteri için risk faktörleri**

- Önceki 90 gün içerisinde antibiyotik kullanımı
- Hastaneye yatışın beşinci günü veya sonrasında pnömoni gelişmesi
- Toplumda ya da hastanın tedavi edildiği birimde yüksek antibiyotik direnci olması
- Bağışıklığı baskılayıcı tedavi ve/veya hastalık
- Sağlık hizmetiyle ilişkili pnömoni kriterleri olması:
  - Son 90 gün içinde iki veya daha uzun süre hastaneye yatışı
  - Bakımevinde kalma
  - Evde infüzyon tedavisi (antibiyotikler dahil)
  - 30 gün içinde kronik diyaliz
  - Evde yara bakımı



VİP'li hastalarda, pnömoni başlangıç zamanı, etkenler ve risk faktörleri hastalığın seyri açısından belirgin farka neden olur. Hastaneye yatıştan sonra ilk dört gün içinde meydana gelen VİP, erken başlangıçlı VİP olarak tanımlanır ve etken bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları yüksektir. Genellikle daha iyi bir prognoz görülür. Geç başlangıçlı VİP, beşinci gün veya sonrasında gelişir ve bu durumda ÇİD etkenlerin olması daha olasıdır (6). Bu nedenle de hastalarda mortalite ve morbidite daha yüksektir. Ancak, erken başlangıçlı VİP olan hastalarda, önceden antibiyotik almış olanlar veya son 90 gün içinde hastane yatışı olanlar ÇİD bakterileriyle kolonizasyon ve infeksiyon için risk altındadır. Bu hastalar da geç başlangıçlı VİP gibi tedavi edilmelidir (1).

Klinik olarak VİP tanısı konulduğunda hemen alt solunum yolu örnekleri alınmalı ve kültür sonuçları beklenmeden ampirik tedaviye başlanmalıdır. Uygun olmayan ampirik tedavinin mortalite üzerine etkisinin değerlendirildiği 396 kültür pozitif hastane kökenli pnömonili hastada, mortalite oranları uygun tedavide %18 iken, uygun olmayanlarda %30 olarak bulunmuştur. Kültür sonuçları belli olduktan sonra uygun tedaviye geçmenin mortalite oranlarını düşürmediği görülmüştür (7).

Hastada, ÇİD patojenler için risk faktörlerinin bulunup bulunmaması antibiyotik tedavisini belirlemede en önemli kriterdir. Eğer hastada ÇİD için bilinen bir risk faktörü yoksa ve erken başlangıçlı VİP ise "American Thoracic Society (ATS)" Rehberi; seftriakson, ampisilin-sulbaktam, piperasilin-tazobaktam, levofloksasin, moksifloksasin ve ertapenem önermektedir (Tablo 2) (1). Aynı hasta grubu için Toraks Derneği Erişkin Hastalarda Hastanede Gelişen Pnömoni Uzlaş Raporunda; ampisilin-sulbaktam veya amoksisilin-klavulanik asit, seftriakson, sefuroksim, moksifloksasin ve levofloksasinle tekli tedavi önerilmektedir. Solunum yolu kinolonları yüksek tedavi maliyeti ve ÇİD tüberkülozda potansiyel etkinlikleri nedeniyle ilk seçenek olarak önerilmemektedir (8). Eğer *Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas* gibi ampisilin-sulbaktam ile tedavisi mümkün olmayan gram-negatif bakterilerin sıklığının yüksek olduğuna dair endişe varsa, tedavide ampisilin-sulbaktam yerine piperasilin-tazobaktam kullanılmalıdır (1).

**Tablo 2. VİP'li hastalarda ampirik antibiyotik seçenekleri**

**ÇİD bakteri için risk faktörleri olmayan erken başlangıçlı VİP**

- Seftriakson (2 g/gün)
- Ampisilin-sulbaktam (4 x 3 g)
- Levofloksasin (750 mg/gün)
- Moksifloksasin (400 mg/gün)
- Ertapenem (1 g/gün)

**ÇİD bakteri için risk faktörleri taşıyan VİP**

- Sefepim (3 x 2 g)
- Seftazidim (3 x 2 g)
- İmipenem (4 x 500 mg)
- Meropenem (3 x 1 g)
- Doripenem (3 x 500 mg)
- Piperasilin-tazobaktam (4 x 4.5 g)
- Sefoperozan-sulbaktam (3 x 1-2 g)
- Kolistin (2 x 150 mg)
- Aztreonam (3 x 2 g) (beta-laktam allerjisi varsa)

**Eğer kombinasyon planlanıyorsa aşağıdaki ilaçlardan biri ile yapılabilir**

- Siprofloksasin (3 x 400 mg)
- Levofloksasin (750 mg/gün)
- Gentamisin (7 mg/kg/gün)
- Tobramisin (7 mg/kg/gün)
- Amikasin (20 mg/kg/gün)

**MRSA şüphesi varsa**

- Linezolid (2 x 600 mg)
- Vankomisin (15-20 mg/kg)
- Teikoplanin (12 mg/kg)

VİP: Ventilatörle ilişkili pnömoni, ÇİD: Çoklu ilaca dirençli, MRSA: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*.

Hastalarda ÇİD bakteri infeksiyonu olasılığı yüksek ve mortaliteyi artıran risk faktörleri bulunması durumunda erken veya geç başlangıçlı pnömoni gelişmesi durumunda monoterapi veya kombine tedavi önerilmektedir (1,8). Bu hasta grubuna antipsödomonal sefalosporinlerden seftazidim, sefepim, sefoperazon-sulbaktamdan biri



veya imipenem, meropenem, doripenem gibi karbapenemlerden biri veya piperasilin-tazobaktam başlanabilir. Eğer kombinasyon tedavisi planlanıyorsa; hastada *Legionella* olası etken olarak düşünülüyorsa antipsödomonal kinolonlardan siprofloksasin veya levofloksasinden biri kombinasyonda kullanılabilir. Normal böbrek fonksiyonu olan hastalara gentamisin, tobramisin veya amikasin günde tek doz olarak kombinasyon tedavisinde uygulanabilir. Aminoglikozid tedavisine klinik yanıt alınan hastalarda aminoglikozid 5-7 günlük kullanım sonrası kesilebilir. Yaygın dirençli *Pseudomonas* spp. veya *Acinetobacter* spp. şüphesi durumunda, intravenöz kolistin gibi alternatif bir ajanın kombinasyona eklenmesi uygun olabilir (1). Bazı durumlarda, inhaler kolistin, sistemik antibiyotikle kombinasyon halinde verilebilir (9).

### Özel Antimikrobiyal Seçimi

Pnömoni başlangıcından önce antibiyotik tedavisi alan hastalar veya metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Acinetobacter* spp., *P. aeruginosa* gibi dirençli patojenlerin sık görüldüğü durumlarda ampirik tedavi kararı mevcut durum göz önünde bulundurularak verilmelidir.

MRSA infeksiyonu için bir risk faktörü varsa, linezolid ve vankomisin antistafilokokal antibiyotikler içinde ilk seçeneklerdir (8). Eğer MRSA izole edilmezse daha sonrasında antistafilokokal tedavi kesilmelidir (ATS 2005 391). Linezolidle glikopeptidlerin karşılaştırıldığı bir meta-analizde, 2329 hasta dahil edilmiştir. Linezolid yedi çalışmada vankomisinle, iki çalışmada teikoplaninle karşılaştırılmıştır. Klinik iyileşme ve mikrobiyolojik eradikasyon oranları açısından herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. Buna ek olarak, linezolidin trombositopeni riskiyle ilişkili olduğu bulunurken, renal yetersizlik riski açısından bir fark görülmemiştir (10). Yine bir başka meta-analizde, MRSA pnömonisinde, linezolid vankomisin veya teikoplanin karşılaştırıldığında klinik başarı, mikrobiyolojik başarı ve mortalite açısından aralarında fark olmadığı görülmüştür (11). Daha sonra yapılan, vankomisin ve linezolidin MRSA pnömonisinde etkinliğini karşılaştıran randomize, çift-kör bir çalışmada, başarı oranı vankomisin için %47, linezolid için %58 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada vankomi-

sin düzeyi takip edilmiştir. Linezolid tedavi sonrası değerlendirmede daha başarılı bulunmuş ve nefrotoksisite yan etkisi vankomisinden düşük çıkmıştır. Fakat tüm olguların 60. gün değerlendirmelerinde sağkalım ve yan etki açısından bir fark gözlenmemiştir (12). Vankomisin tedavi başarısızlığı düşük doz uygulamayla ilişkili olabilir. Vankomisin serum seviyesi 15-20 µg/mL olmalıdır. Diğer yandan yüksek minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerlerine sahip MRSA'ların neden VIP'lerde daha kötü sonuçlar aldığı gösterilmiştir (13). Pnömoni etkeni MRSA suşlarında önemli oranda MİK yükselmesi (> 2 µg/mL) saptanan hastanelerde, VIP tedavisi için linezolidin tercih edilmesi uygun olacaktır.

Ülkemizde kullanımda olan teikoplaninin akciğer infeksiyonlarında 12 mg/kg/gün dozunda uygulanması önerilmektedir (8). Randomize kontrollü bir çalışmada teikoplanin ve linezolid karşılaştırılmış ve pnömoni olgularında benzer etkinlik gösterilmiştir (14).

Daptomisin solunum yollarında yeterince yüksek konsantrasyonlara ulaşamadığından MRSA'ya bağlı VIP'te tedavide kullanılmaz. Kinupristin-dalfopristin kullanımıyla ilgili veriler sınırlıdır. MRSA pnömonisi olan 38 hastada yapılan randomize bir çalışmada, kinupristin-dalfopristin ile klinik başarı vankomisinden daha düşük oranlarda bulunmuş ve tedavinin kesilmesine neden olan yan etkiler kinupristin-dalfopristin kolunda daha yüksek saptanmıştır (15). MRSA'ya karşı etkin bir sefalosporin olan seftarolin, VIP tedavisinde kullanılmaz. Tigesiklin MRSA'ya karşı etkinliği olan geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. 2010 yılında, "Food and Drug Administration (FDA)" 13 çalışmanın değerlendirildiği bir havuz analizinde, diğer ilaçlarla karşılaştırıldığında tigesiklinin özellikle VIP tedavisinde kullanımıyla ilişkili artmış mortalite riskini bildiren bir güvenlik duyurusu yayınlamıştır (16). Telavansin, pnömoni tedavisi için FDA tarafından onaylanmamıştır.

Balgam kültürü metisiline duyarlı *S. aureus* olarak gelirse, MRSA için ampirik başlanan tedavi nafsilin, oksasilin veya antistafilokokal beta-laktam bir antibiyotikle değiştirilmelidir (1,8).



Genellikle kombine tedavi tercih edilmesine rağmen monoterapiye üstünlüğünü gösteren çalışma yoktur. Kombinasyon tedavisinin kullanımı için en geçerli neden ÇİD için risk taşıyan gram-negatif basillere (örn. bakteri, bir antibiyotiğe dirençli, diğerine duyarlı olabilir) karşı geniş bir etkinlik spektrumu sağlamaktır. Diğer daha az kabul gören iki neden de sinerjistik etkinlik sağlamak ve direncin ortaya çıkışını azaltmaktır. Buna karşın gram-negatif bakterilere bağlı VIP enfeksiyonlarında kombinasyon tedavisinin sonuçları iyileştirdiğine yönelik kesin kanıt yoktur. VIP'te ampirik monoterapi ile kombine tedaviyi karşılaştıran 41 çalışma, 7015 hastanın dahil edildiği bir meta-analizde, tedavi yetersizliği ve mortalite açısından fark saptanmamıştır (17). *Psödomonas* etken olduğu 84 VIP'li hastanın tedavisinde sefepim monoterapiyle hastaların %94'ünde mikrobiyolojik eradikasyon sağlanmış ve kombinasyon tedavisine gerek kalmamıştır (18).

Yoğun bakım ünitelerinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *Enterobacteriaceae* ailesinin neden olduğu VIP olgularında, sefalosporine dirençli olmaları nedeniyle, monoterapi olarak sefalosporin kullanımından kaçınılmalıdır. Bu durumda en güvenilir tedavi imipenem, ertapenem, meropenem veya doripenem gibi karbapenemlerden birisinin verilmesidir (19).

Diabetes mellitus, böbrek yetersizliği, yapısal akciğer hastalığı olan hastalar veya yakın zamanda glukokortikoid tedavisi almış hastalarda etken *Legionella* olabilir. Bu durumda ampirik tedaviye azitromisin veya florokinolon eklemek gerekir. Mikroorganizma hastane su kaynaklarından bulaşabilir (1).

Aspire eden veya yeni batın ameliyatı geçirmiş hastalarda anaeroplara VIP etkeni olabilir. Tedavide beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü, karbapenem veya anaerop etkinliği olmayan bir antibiyotik kullanılacaksa klindamisin veya metronidazol ile kombine edilmelidir (1).

Aerosol kolistin, polimiksin veya aminoglikozidler, ÇİD gram-negatif basile bağlı VIP'i olan hastalarda potansiyel ek antibiyotik olarak kabul edilebilir. Aerosolizasyon enfeksiyon alanında yüksek antibiyotik konsantrasyonları sağlayabilir

ve yüksek MİK değerine sahip mikroorganizmaların tedavisi için özellikle yararlı olabilir. Çoğunlukla *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa*'nın etken olduğu 100 VIP hastasında, sistemik antibiyotik ve nebulize kolistin kombinasyonu ile tedavi edilen hastaların değerlendirildiği randomize bir çalışmada, mikrobiyolojik eradikasyon oranı %61'e karşı %38 daha başarılı bulunmuştur. Fakat klinik sonuçlar açısından hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (20).

Yoğun bakım ünitesinde VIP şüphesiyle takip edilen 398 hastanın değerlendirildiği prospektif gözlem çalışmasında, deeskalasyon (antimikrobiyal spektrumunun daraltılması) uygulanan hastalarda mortalitenin, tedavi değiştirilmemiş veya genişletilmiş hastalardan daha düşük olduğu bulunmuştur. Çalışmanın gözlemsel olması nedeniyle değeri sınırlıdır. Bu sonuçların randomize kontrollü çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir (21). Bir başka çalışmada, hastaların %55'inin başlangıç tedavisine deeskalasyon uygulanmış ve mortalitede artışına neden olmadığı gösterilmiştir (22).

### Tedavi Süresi

Tedavi süresi, klinik iyileşmeye bağlı olarak belirlenmelidir. Standart tedavi süresi *Pseudomonas* spp. gibi tedavisi güç olan patojenler nedeniyle 14 ile 21 gün verilebilir. Ancak daha kısa süreli tedavi vermek denenebilir. Prospektif randomize, çok merkezli, 401 VIP olgusunun katıldığı bir çalışmada, sekiz günlük tedaviyle 15 günlük tedavi karşılaştırılmıştır. Tüm hastalara bronkoskopi altında kantitatif kültür yapılmış ve ampirik olarak anti-*psödomonal* beta-laktam ile bir aminoglikozid ya da bir florokinolon kombinasyonu verilmiştir. Araştırmacılar kültür sonuçlarına göre gerekirse uygun tedaviye geçmiştir. Her iki grup arasında 28 günlük mortalite veya tekrarlayan enfeksiyon açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmanın alt analizlerinde nonfermentatif gram-negatif basillerde nüks oranının yüksek olduğu ve sekiz günlük tedavide bu durumun daha sık gözlemlendiği görülmüştür (23). MRSA'nın etken olduğu 125 hastanın alt analizinde, tedavinin süresine göre, mortalite ve nüks açısından anlamlı bir farklılık görülmemiştir (24).



VİP'te 7-8 günlük kısa tedavi süresinin 10-15 günlük uzun tedavi süresiyle karşılaştırıldığı bir meta-analizde nonfermente gram-negatif basiller nedeniyle gelişen VİP olgularında, kısa süreli tedavi sonrası nüks daha fazla görülmüştür (25).

Bu verilere dayanarak, VİP'li hastalarda başlanğıçtaki ampirik antimikrobiyal tedavi 72 saat sonra değerlendirilmelidir. Hasta 72 saat sonra klinik olarak düzelir ve bir etken izole edilirse, antimikrobiyal tedavi gerekirse etken mikroorganizma duyarlılığına göre değiştirilmelidir. Eğer etken *P. aeruginosa* ise tedavi 15 güne tamamlanır fakat klinik iyileşme yavaş ve yaygın enfeksiyon tablosu varsa tedavi en fazla 21 güne kadar uzatılabilir. Hasta 72 saat sonra iyileşmez ve dirençli etken izole edilirse, tedavinin duyarlılık paternine göre değiştirilmesi gerekir. Buna ek olarak, 72 saat sonunda klinik iyileşme olmazsa enfeksiyöz komplikasyonlar, diğer tanılar veya yeni enfeksiyonun odağı aranmalıdır (1).

### Prognoz

"Acute Physiology Assessment and Chronic Health Evaluation II (APACHE II)" skoru VİP olgu-

larında mortaliteyi tahmin etmenin en iyi göstergesi olarak kabul edilmiştir. Olgu kontrol çalışmalarında hastane kökenli pnömoniler ve VİP için tüm nedenlere bağlı ölüm hızının %33-50 arasında olduğu gösterilmiştir (1). Uygun tedaviye rağmen artmış mortaliteyle ilişkili değişkenler Tablo 3'te verilmiştir (1,8).

### KAYNAKLAR

1. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and health care-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:388.
2. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:867-903.
3. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R, et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002;122:2115-21.
4. Paterson DL. The epidemiological profile of infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *Clin Infect Dis* 2006;43(Suppl 2):S43-S8.
5. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995;274:639-44.
6. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaux D, Dombret MC, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:531-9.
7. Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Mody SH, Kollef MH. Antimicrobial the rapyescalation and hospital mortality among patients with health-care-associated pneumonia: a single-center experience. *Chest* 2008;134:963-8.
8. Türk Toraks Derneği erişkinlerde hastanede gelişen pnömoni tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2010;10(Ek):S3-S28.
9. Luyt CE, Combes A, Nieszkowska A, Trouillet JL, Chastre J. Aerosolized antibiotics to treat ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2009;22:154-8.
10. Kalil AC, Murthy MH, Hermsen ED, Neto FK, Sun J, Rupp ME. Linezolid versus vancomycin or teicoplanin for nosocomial pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2010;38:1802-8.
11. Walkey AJ, O'Donnell MR, Wiener RS. Linezolid vs. glycopeptide antibiotics for the treatment of suspected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2011;139:1148-55.

**Tablo 3. Ventilatörle ilişkili pnömonide mortaliteyi artıran risk faktörleri**

Hastane kökenli pnömoninin uygun olmayan antibiyotikle tedavisi
Pnömoni gelişmeden önce hastanın hastanede yattığı süre veya yoğun bakımda kalma
Uzamış mekanik ventilasyon
Yüksek riskli patojenlerle enfeksiyon;
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Acinetobacter</i> spp.
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (metisiline dirençli)
Multilober ve/veya bilateral pulmoner infiltratlar
Altta yatan hastalığın ciddiliği, APACHE II
Ağır sepsis/septik şok, multiorgan disfonksiyon sendromu
İleri yaş (> 65 yıl)
Solumun yetmezliğinin ağırlaşması (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 240)
APACHE: Acute Physiology Assessment and Chronic Health Evaluation.



12. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, Shorr AF, Kunkel MJ, Baruch A, et al. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 2012;54:621-9.
13. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011;52:18-55.
14. Cepeda JA, Whitehouse T, Cooper B, Hails J, Jones K, Kwaku F, et al. Linezolid versus teicoplanin in the treatment of Gram-positive infections in the critically ill: a randomized, double-blind, multicentre study. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:345-55.
15. Fagon J, Patrick H, Haas DW, Torres A, Gibert C, Cheadle WG, et al. Treatment of gram-positive nosocomial pneumonia. Prospective randomized comparison of quinupristin/dalfopristin versus vancomycin. Nosocomial Pneumonia Group. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:753-62.
16. FDA Drug Safety Communication: Increased risk of death with Tygacil (tigecycline) compared to other antibiotics used to treat similar infections. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm224370.htm>
17. Aarts MA, Hancock JN, Heyland D, McLeod RS, Marshall JC. Empiric antibiotic therapy for suspected ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 2008;36:108-17.
18. Magnotti LJ, Schroepel TJ, Clement LP, Swanson JM, Bee TK, Maish GO, et al. Efficacy of monotherapy in the treatment of *Pseudomonas* ventilator-associated pneumonia in patients with trauma. *J Trauma* 2009;66:1052-8.
19. Chastre J, Wunderink R, Prokocimer P, Lee M, Kaniga K, Friedland I. Efficacy and safety of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator-associated pneumonia: a multicenter, randomized study. *Crit Care Med* 2008;36:1089-96.
20. Rattanaumpawan P, Lorsuthitham J, Ungprasert P, Angkasekwinai N, Thamlikitkul V. Randomized controlled trial of nebulized colistimethatesodium as adjunctive therapy of ventilator-associated pneumonia caused by gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:2645-9.
21. Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS, Leeper KV, Anzueto A, Benz-Scott L, et al. Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2006;129:1210-8.
22. Eachempati SR, Hydo LJ, Shou J, Barie PS. Does de-escalation of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia affect the likelihood of recurrent pneumonia or mortality in critically ill surgical patients? *J Trauma* 2009;66:1343-8.
23. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003;290:2588-98.
24. Combes A, Luyt CE, Fagon JY, Wolff M, Trouillet JL, Gibert C, et al. Impact of methicillin resistance on outcome of *Staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:786-92.
25. Pugh R, Grant C, Cooke RP, Dempsey G. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;10:CD007577.

#### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Nurettin ERBEN

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Eskişehir-Türkiye

E-posta: nurettinerben@yahoo.com

