

VENTİLATÖRLE İLİŞKİLİ PNÖMONİ: TEDAVİ İLKELERİ

Murat DİZBAY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANKARA
muratdizbay@gazi.edu.tr

ÖZET

Ventilatörle ilişkili pnömoni nozokomiyal infeksiyonlar içinde en sık görülen, çok ölüme yol açan ve maliyeti yüksek olan infeksiyonlardır. Son yıllarda hastane infeksiyonu etkenleri arasında direnç probleminin yaygınlaşması ve buna karşılık tedavi seçeneklerinin kısıtlı oluşu nedeniyle tedavide zorluklar yaşanmaktadır. Bu yazıda ventilatörle ilişkili pnömonide antibiyotik tedavisinin optimizasyonu ve tedavi seçiminde dikkate alınacak faktörler irdelenmiştir.

Anahtar sözcükler: antibiyotik, tedavi, ventilatörle ilişkili pnömoni

SUMMARY

Ventilator Associated Pneumonia: Principles of Treatment

Ventilator-associated pneumonia is one of the most seen nosocomial infection which leads to high mortality rate and hospital cost. Recently, clinicians face to difficulties in the treatment of ventilator-associated pneumonia because wide spread antibiotic resistance among nosocomial pathogens but also limited options for the antibiotic selection. In this article, optimizing antibiotic therapy in the treatment of ventilator-associated and the factors should be considered in the antibiotic selection were discussed.

Keywords: antibiotic, treatment of ventilator-associated pneumonia

Ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP), ventilatöre bağlanan hastada 48 saatten sonra gelişen veya ekstübe edildikten sonraki 48 saat içinde gelişen pnömoni olarak tanımlanmaktadır. Entübe edilen hastaların yaklaşık % 9-27'sinde VİP gelişmektedir ve yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) antibiyotik kullanımının başlıca nedenidir. Mekanik ventilasyon süresini ve YBÜ'de yatış süresini uzatmasının yanı sıra, maliyeti artırmakta, antibiyotiklere dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) geniş bir hasta veri tabanı kullanılarak yapılan retrospektif kohort çalışmasında VİP gelişiminin mekanik ventilasyon süresini yaklaşık dokuz gün, hastanede kalış süresini ise 11 gün uzattığı bildirilmiştir. Ülkemizden yapılan üç yıllık retrospektif bir olgu kontrol çalışmasında ise VİP gelişen hastalardaki maliyetin infekte olmayan hastalara göre beş kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. VİP'in bu kadar önemli olmasının bir nedeni de mortalitesinin

yüksek olmasıdır. YBÜ'deki bir hastada gelişen VİP'e atfedilen mortalite % 33-60 arasında değişmektedir. Özellikle metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) veya çoğul dirençli *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türleriyle gelişen VİP'te mortalite oranları diğer mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonlara göre daha yüksek mortaliteye sahiptir.

VİP'te mortaliteyi artıran en önemli faktör çeşitli çalışmalarda başlangıç antibiyotik tedavisinin uygunsuz oluşu olarak bildirilmektedir. Başlangıç tedavisinin uygun olmasının yanı sıra yeterli olması da mortaliteyi etkilemektedir. VİP başlangıç tedavisinin 24 saat veya daha uzun süreyle gecikmesi anlamlı derecede yüksek mortaliteyle ilişkili bulunmuştur.

Yetersiz tedavi, kültür ve duyarlılık sonuçları çıktığında başlangıç tedavisinin üreyen patojenleri kapsamaması veya üreyen patojenlerin kullanılan antibiyotiğe dirençli olması olarak tanımlanmıştır

VENTİLATÖRLE İLİŞKİLİ PNÖMONİDE UYGUN, YETERLİ VE OPTİMAL ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

VİP'in mortalitesinin azaltılması için başlangıç ampirik tedavisinin uygun olması gerektiği yukarıda bahsedilmiştir. "Uygun" antibiyotik tedavisi kavramı olarak etken patojenin in vitro olarak kullanılan antibiyotiğe duyarlı olması olarak kabul edilmektedir. Ancak bu tanım duyarlılık testleri hala çok kritik öneme sahip olmakla birlikte antibiyotik tedavisinin optimal etkinliğini sağlamada artık yetersiz kalmaktadır. MRSA'ya bağlı gelişen VİP'lerde vankomisin kullanılması durumunda mortalite oranlarının metisiline duyarlı *S.aureus* (MSSA)'a bağlı VİP'lerde beta-laktam kullanılmasına göre kabul edilemez derecede yüksek olduğunun göstermesiyle uygunluk tanımında bazı değişiklikler yapılması zorunluluğu doğmuştur. 2010 yılında uygun antibiyotik tedavisi tanımında revizyon yaparak "etken patojenin in vitro olarak duyarlı olmasının yanı sıra kullanılan antibiyotiğe klinik yanıt alınması" olarak değiştirilmiştir. 2000 yılında tanımı yapılan "yeterli" antibiyotik tedavisi ise mikroorganizmanın kullanılan antibiyotiğe in vitro olarak duyarlı olmasının yanı sıra antibiyotiğin uygun dozda ve doz aralığında verilmesi, mümkün olduğunda ilaç düzeylerinin takip edilmesi ve istenmeyen ilaç yan etkilerinden kaçınılması şeklinde tanımlanmıştır. İlacın uygun doz ve doz aralığında verilmesiyle hedef dokuda istenilen konsantrasyona ulaşması hedeflenmektedir. Burada kullanılan antibiyotiğin fizikokimyasal özellikleri (lipo/hidrofilik olması, proteine bağlanma vb.) dikkate alınmaktadır. 2006 yılında ortaya atılan "optimal" antibiyotik tedavisinde ise duyarlılıktan öte faktörler dikkate alınır. Kullanılan antibiyotiğin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin yanı sıra kritik hastadaki fizyolojik değişiklikler hesaba katılmaktadır. Antibiyotiğin etki mekanizması, sidal/statik etkinlikte olması, post antibiyotik etkisinin olup olmaması önemlidir. Uygun doz ve doz aralığı seçilirken, antibiyotiğin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerine göre yapılmalıdır. Konsantrasyona bağlı öldüren antibiyotiklerde (aminoglikozidler gibi) yüksek dozun tek seferde verilmesi bölünmüş dozlarda verilmesine tercih edilmek-

tedir. Buna karşın zamana bağlı öldürme sağlayan beta-laktamlar gibi antibiyotiklerde ise iki doz aralığındaki sürenin belli bir oranında hedef dokudaki antibiyotik konsantrasyonunun mikroorganizmanın minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerinin üzerinde bulunması önemlidir. Bu nedenle optimal dozlama için farmakodinamik parametrelerin kullanılması ve bunun için de mikroorganizmanın MİK düzeyinin bilinmesi gereklidir. Ayrıca, YBÜ'deki kritik hastalarda meydana gelen fizyolojik değişikliklerin (septik şok, hipotansiyon, organ yetmezlikleri, doku ödemi, hipoalbuminemi gibi) dikkatle izlenmesi ve özellikle başlangıçta antibiyotik dozu ayarlanırken standart dozdan daha yüksek dozlara çıkılması optimal tedavi için çok önemlidir.

VİP'in optimal tedavisi için öncelikle VİP tanısının doğru konulmuş olması gerekir. Günümüzde VİP tanısı için altın bir standart bulunmamaktadır. Ancak klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik bulguların kombinasyonu ile erken ve doğru bir şekilde VİP tanısı koymak mümkün olabilir. Mekanik ventilatöre bağlı bir hastada ateş, lökositoz, pürülan sekresyon ve radyolojik olarak pulmoner infiltrasyonun bulunması tanıda önemlidir. Ancak bu klinik bulgulara dayanılarak yapılan VİP tanısı, % 20-25 oranında yanlış pozitif ve % 30-35 yanlış negatif sonuçlara neden olmaktadır. Klinik tanıya alternatif bir yöntem klinik pulmoner infeksiyon skorudur (KPİS). Bu skorda her biri 0-2 arasında puanlandırılan altı parametre hesaba katılmaktadır: ateş, lökosit sayısı, trakeal sekresyonların pürülansı, oksijen saturasyonu, radyolojik anormallikler ve mikrobiyolojik bulgular (kültür ve Gram boyama). KPİS skorunun > 6 olması VİP tanısında yüksek bir özgüllük ve duyarlılığa sahip bir yöntem olarak bildirilmektedir. Böylelikle VİP tanısıyla karışabilecek infeksiyon dışı nedenlerde gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılmış olacaktır. KPİS skoru VİP tanısını koymada olduğu kadar, başlangıçta kullanılan antibiyotik tedavisinin etkinliğini değerlendirmede takip kriteri olarak da kullanılabilir. Yine tedavinin süresinin belirlenmesine (erken veya geç kesilmesine) karar vermede yardımcı olur. Başlangıçta ampirik olarak başlanan geniş ve çok sayıda antibiyotiğinde eskalasyo-

nuna olanak sağlar. Bütün tanı zorluklarına rağmen VİP'te doğru antibiyotiğin erkenden ampirik olarak başlanması hayat kurtarıcıdır. Bunun için de bazı faktörlerin dikkate alınması gereklidir. Hastaya ait faktörlerden yaş, altta yatan komorbid durumları, son üç ay içinde antibiyotik kullanma durumu, mekanik ventilasyon öncesi hastanede veya YBÜ'de yatış süresi bilinmelidir. Bu veriler olası etken patojenin tahmini için çok değerlidir. Çünkü yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki başlangıç tedavisinin uygunsuz oluşunun en önemli nedeni dirençli mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonlardır. Etken mikroorganizmaların tahmininin yanı sıra bu ajanların antimikrobiyal duyarlılıklarının da bilinmesi gerekmektedir. Bunun için lokal süreyans verilerinin düzenli olarak takip edilmesi ve bu sonuçların ilgili ünitelerle paylaşılması önemlidir. Dirençli mikroorganizmaların varlığı VİP'te mortalite artışıyla ilişkili bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda dirençli *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* ile gelişen VİP'lerde mortalite oranı diğer duyarlı mikroorganizmalarla gelişenlere göre anlamlı derecede yüksek olarak sırasıyla % 65 ve % 87 olarak saptanmıştır. Yine benzer şekilde MRSA 8 yukarıda kısaltması var) pnömonisindeki atfedilen mortalite oranı % 87 olarak bulunmuş ve MSSA ile (% 12) karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmıştır.

FARMAKOKİNETİK/FARMAKODİNAMİK ÖZELLİKLER

Hedef dokuda yeterli konsantrasyona ulaşmak için antibiyotiğin uygun doz ve doz aralığında verilmesi, bunun için de ilacın farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleriyle etken patojenin MİK düzeyinin bilinmesi gerekmektedir. Çeşitli antibiyotiklerin akciğerlerde ulaştıkları konsantrasyon farklılık gösterebilmektedir. Vankomisin akciğer dokusuna serum düzeyinin % 20'si kadar geçerken, piperasilin % 60, gentamisin % 30 ve sefepim % 100 oranında geçer. Linezolid ise akciğer dokusuna % 100 oranında geçerken, ELF (Epitelial Linig Fluid)'ye serum düzeyinin sekiz katı kadar geçer. Antibiyotiklerin hedef doku konsantrasyonlarının bilinmesi etkenin MİK düzeyinin üzerine çıkılabilmesi açısından önemlidir.

Doğru antibiyotiğin başlanmasından sonraki aşama antibiyotiğin uygun doz ve doz aralığında verilmesidir. YBÜ'de yatan kritik hastalarda birçok değişiklikler olmaktadır. Organ yetmezlikleri, sepsis, renal klerenste azalma, hipoalbuminemi vb. durumlarda dağılım hacminde farklılıklar ortaya çıkmaktadır. Bu durum hedef dokudaki antibiyotik konsantrasyonunu etkilemektedir. Hidrofilik antibiyotikler (örn. aminoglikozidler, beta-laktamlar, glikopeptidler, linezolid ve kolistin) kritik hastada gözlenen patofizyolojik değişikliklerden çok fazla etkilenir. Lipofilik antibiyotikler ise (örn. florokinolonlar, makrolidler ve tigesiklin) dağılım hacmi değişikliklerinden daha az etkilenir. VİP gelişen YBÜ hastalarında antibiyotiklerin yüksek dozlara çıkılması genelde kabul gören bir yaklaşımdır. Antibiyotiklerin doğru dozda uygulanması farmakodinamik parametrelerle yakından ilişkilidir. Hedef bölgedeki antibiyotik konsantrasyonu ile antimikrobiyal etkinlik veya toksik etki arasındaki ilişkiyi ifade eden farmakodinamik özellikler, maksimal bakteriyel öldürme için doğru doz seçimini belirlemede önemlidir. Çeşitli antibiyotik sınıfları bakteriyel öldürmede farklı mekanizmalar kullanır. Antibiyotikleri bu farmakodinamik özelliklerine göre zamanbağımlı ($T > MİK$), konsantrasyonbağımlı ($C_{max}/MİK$) ve zamana göre konsantrasyonbağımlı ($AUC/MİK$) olmak üzere üç gruba ayırabiliriz. Beta-laktam antibiyotikler için en önemli farmakodinamik parametre $T > MİK$ 'tir. 2 log'luk öldürme (maksimal) için iki doz aralığında ilaç konsantrasyonunun MİK düzeyi üzerinde kaldığı sürenin yüzdesinin penisilinler için % 50, sefalosporinler için % 60-70, karbapenemler için ise % 40 olması önerilmektedir. Optimal antibiyotik tedavisi için $T > MİK$ mikroorganizmayı öldürmek için yeterli ise mikroorganizmanın in vitro olarak duyarlı olması şart değildir. Beta-laktamların farmakodinamiklerini optimize etmek için çeşitli yöntemler kullanılabilir:

- Yüksek doz verilmesi,
- İlacın sık aralıklarla kullanımı,
- Uzamış infüzyonla verilmesi.

İNHALER ANTİBİYOTİK UYGULAMASI

Kistik fibrozis dışındaki hastalarda çalış-

malar azdır. Nozokomiyal pnömonisi olan hastalarda yapılan beş randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde sistemik tedaviye ek olarak "inhaler" antibiyotik uygulamasının faydalı olabileceği belirtilmiştir. Bu amaçla en sık kullanılan antibiyotikler aminoglikozidler (amikasin, netilmisin ve tobramisin), kolistin, vankomisin ve aztreonamdır. Çoklu ilaça dirençli *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* suşlarıyla gelişen VİP'lerde kolistin "inhaler" kullanımıyla ilgili yayınlar bulunmaktadır. Çalışmalarda bir standart olmamakla birlikte "inhaler" kolistin tek başına, intravenöz kolistinle veya diğer antibiyotiklerle birlikte verilmiştir. Uygulanan dozlar arasında farklar vardır. "Inhaler" kullanımının etkin, güvenilir ve intravenöz tedaviye ek olarak uygulanabilir bir yöntem olduğu bildirilmekle birlikte bazı çalışmalarda klinik kür, mikrobiyolojik eradikasyon ve mortalite açısından anlamlı fark olmadığı da bildirilmiştir.

Tedavi Modifikasyonu, Deeskalasyon, Tedavi Süresi

Hastalarda VİP tedavisinin uygun bir şekilde yapıldığından emin olmak için hastaların tedaviye klinik ve mikrobiyolojik yanıtları yakından izlenmelidir. Bu amaçla KPİS kullanılabilir. Ampirik başlanan tedavinin üçüncü gününde değerlendirilen KPİS skorunun < 6 olması tedavinin uygun olduğunu göstermektedir. Uygunsuz tedavi alanlarda ise KPİS skoru > 6 olacaktır. Deeskalasyon stratejisinde başlangıçtaki uygun antimikrobiyal tedavi hastanın klinik ve mikrobiyolojik yanıtı göz önüne alınarak ayarlama yapılır. Kültür sonucuna göre

daha dar spektruma geçilebilir, örneğin; kültür sonucu negatif ise aminoglikozidler veya vankomisin kesilebilir, başlangıçtaki yüksek doz standart doza indirilebilir veya VİP tanısından uzaklaşıldıysa tedavi kesilebilir.

VİP'te tedavi süresi genellikle 14-21 gün olarak önerilmektedir. Nonfermenter Gram negatif patojen yoksa ve üçüncü günde klinik ve laboratuvar değerlerde düzelme varsa daha erken (sekiz günde) sürede kesilebilir. Bu şekilde uygulamayla direnç gelişiminin önlenmesi hedeflenmektedir.

Sonuç olarak VİP'te optimal antibiyotik tedavisini özetleyecek olursak; mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir infeksiyon olduğundan ampirik tedavinin erken ve doğru başlanması gereklidir. Bunun için unitedeki surveyans verileri (etken mikroorganizmalar, duyarlılık durumları) mutlaka bilinmelidir. İlaçlar uygulanırken YBÜ'deki kritik hastalarda ortaya çıkabilecek değişiklikler (örneğin dağılım hacminde ve kreatinin klerensinde) gözönüne alınarak farmakokinetik/farmakodinamik parametrelere göre ilaçlar uygun doz ve doz aralığında uygulanmalıdır. Uygun dozu saptamak için etken patojenin MİK düzeyi tayini yapılmalıdır. Hastaların altta yatan hastalıklarının yanı sıra kullandıkları diğer ilaçlar, allerji durumları vb. hasta özellikleri dikkate alınmalıdır. Ampirik başlanan VİP tedavisi yakından takip edilmeli, üçüncü gün değerlendirme (KPİS) ile modifikasyona ve deeskalasyona önem verilmelidir. Ayrıca, direnç gelişimini ve yan etkilerin ortaya çıkmasını önlemek için antibiyotikler mümkün olan en kısa sürede kesilmelidir.