

Nozokomiyal Pnömonilerin Güncel Tedavisi



Dr. Gökhan Metan
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

ASİSTANBUL-6

“Çıkar çatışması”*

- Kongre katılımları için destek;
 - Pfizer, Gilead
- Uydu sempozyum konuşmaları için “Honorarium”;
 - Pfizer, 3M, Gilead, MSD
- Danışmanlık:
 - Pfizer, Birleşmiş Milletler Türkiye Ofisi
- Bilimsel araştırmalar için destek:
 - Abdi İbrahim İlaçları, Neutec

*2020-2023

Sunum planı

Tanımlar

Tanı
yöntemleri

Direnç riskine
göre antibiyotik
seçimi

Olgulara tedavi

Korunma



Tanımlar

Hastanede edinilmiş pnömoni (HEP)

Ventilatör ilişkili pnömoni (VIP)

- Hastaneye yatıştan en az 48 saat sonra ortaya çıkan pnömoni

- Ventilatöre bağlandıktan en az 48 saat sonra gelişen pnömoni

Ventilatör
ihtiyacı
gelişen HEP
(vHEP)

Yoğun bakım
ünitesinde
edinilmiş
pnömoni

Klinik bulgular:

- Ateş veya hipotermi
- Solunum sekresyonlarında ve pürülansında artış
- Akciğer grafisinde yeni gelişen infiltrasyon
- Lökositoz-Lökopeni
- Oksijenizasyonda bozulma

Enfeksiyon Kontrol Komiteleri tarafından yapılan Ventilasyon ilişkili olay (VİO) sürveyansı epidemiyolojik çalışmadır. Klinik tanı kriteri olarak kullanılmaz

Tanı: Radyoloji

- Tüm hastalarda tanı için akciğer grafisi çekilmelidir
- Özellikle yatak başı (“portable”) akciğer grafilerinin duyarlılığı düşüktür
- Klinik ve radyolojik bulgularla karar verilmesinde sorun olan hastalarda düşük doz akciğer bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesi yol gösterici olabilir
- HEP veya VIP tedavisinin ilk ilk 48 saati içinde uygun tedaviye rağmen infiltrasyon ilerleyebilir
- Tedavinin 24-48 saatinde infiltrasyonunun tama yakın düzelmesi pnömoni dışı tanıları akla getirmelidir

Kalil AC, et al. Clin Infect Dis 2016

TorresA ,et al. Eur Respir J 2017

Türk Toraks Derneği Uzlaşa Raporu, 2018

Olgu 1: Akciğer grafisi

61 yaşında erkek hasta, bilinen bir hastalığı yok

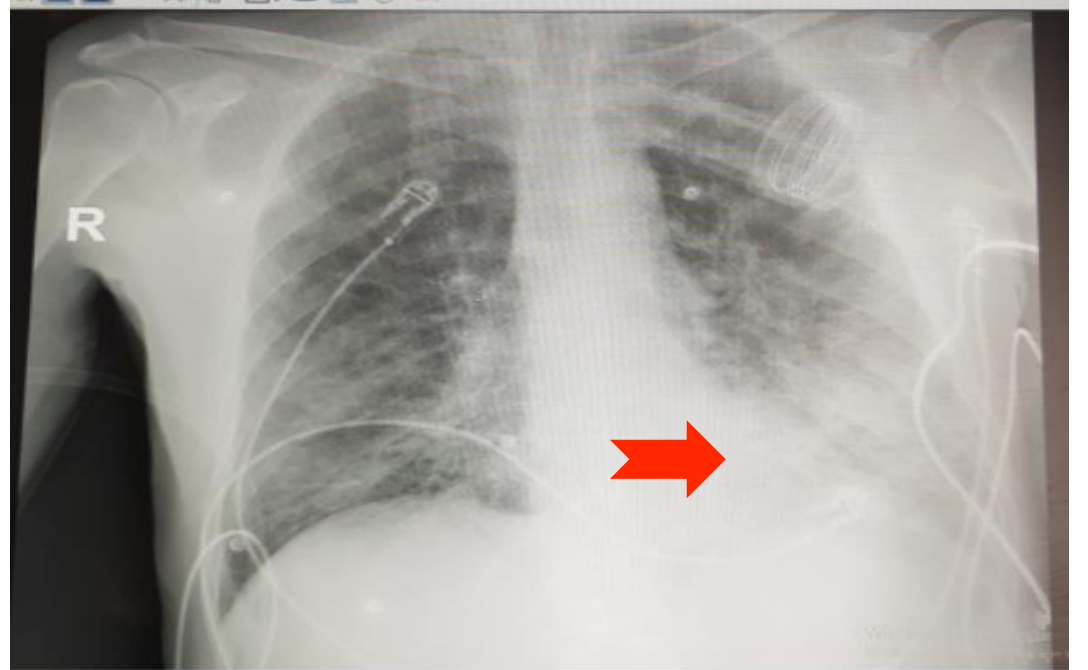
Covid-19 tanısı ile solunum yetmezliği nedeniyle YBÜ'de izleniyor

Yatışının 8. günü solunum sıkıntısının artması üzerine entübe edilmiş

YBÜ yatışının 11. günü ateş ve solunum sekresyonlarında artış nedeni ile değerlendiriliyor



YBÜ izleminin 8.günü



YBÜ izleminin 11.günü

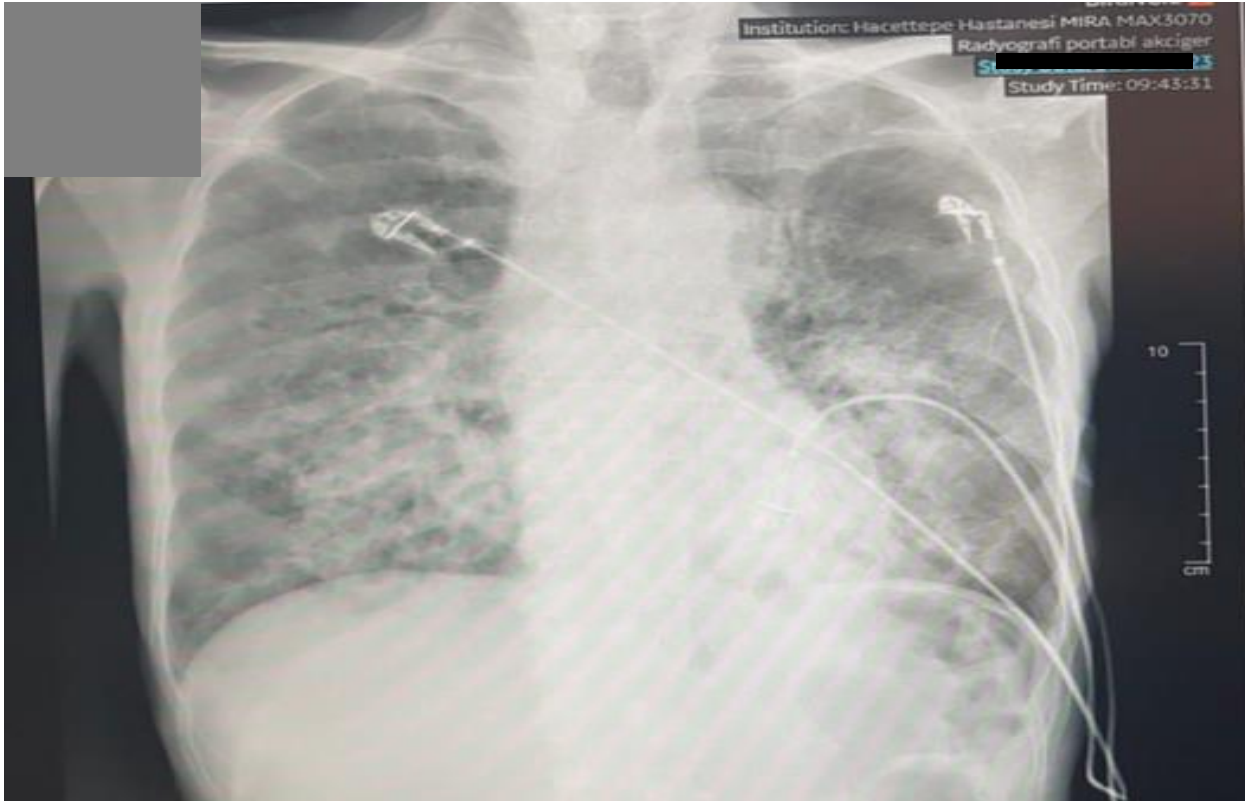
Olgu 2: Akciğer grafisi

52 yaşında erkek hasta, bilinen bir hastalığı yok

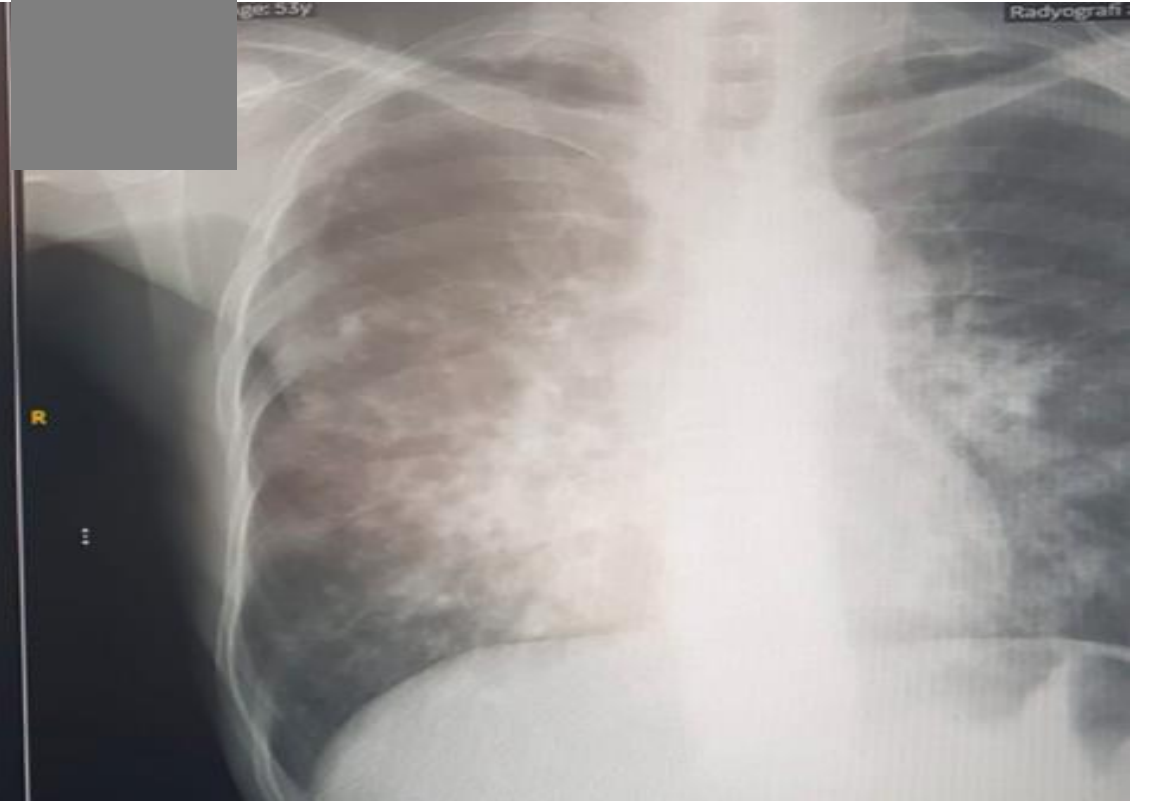
Dört aydır anti-tüberküloz tedavi alıyor, tedaviye yanıtızsız

Artan solunum sıkıntısı nedeni ile yoğun bakım ünitesinde yatıyor

YBÜ yatışının 15. günü ateş ve solunum sekresyonlarında artış nedeni ile değerlendiriliyor



YBÜ izleminin 2.günü

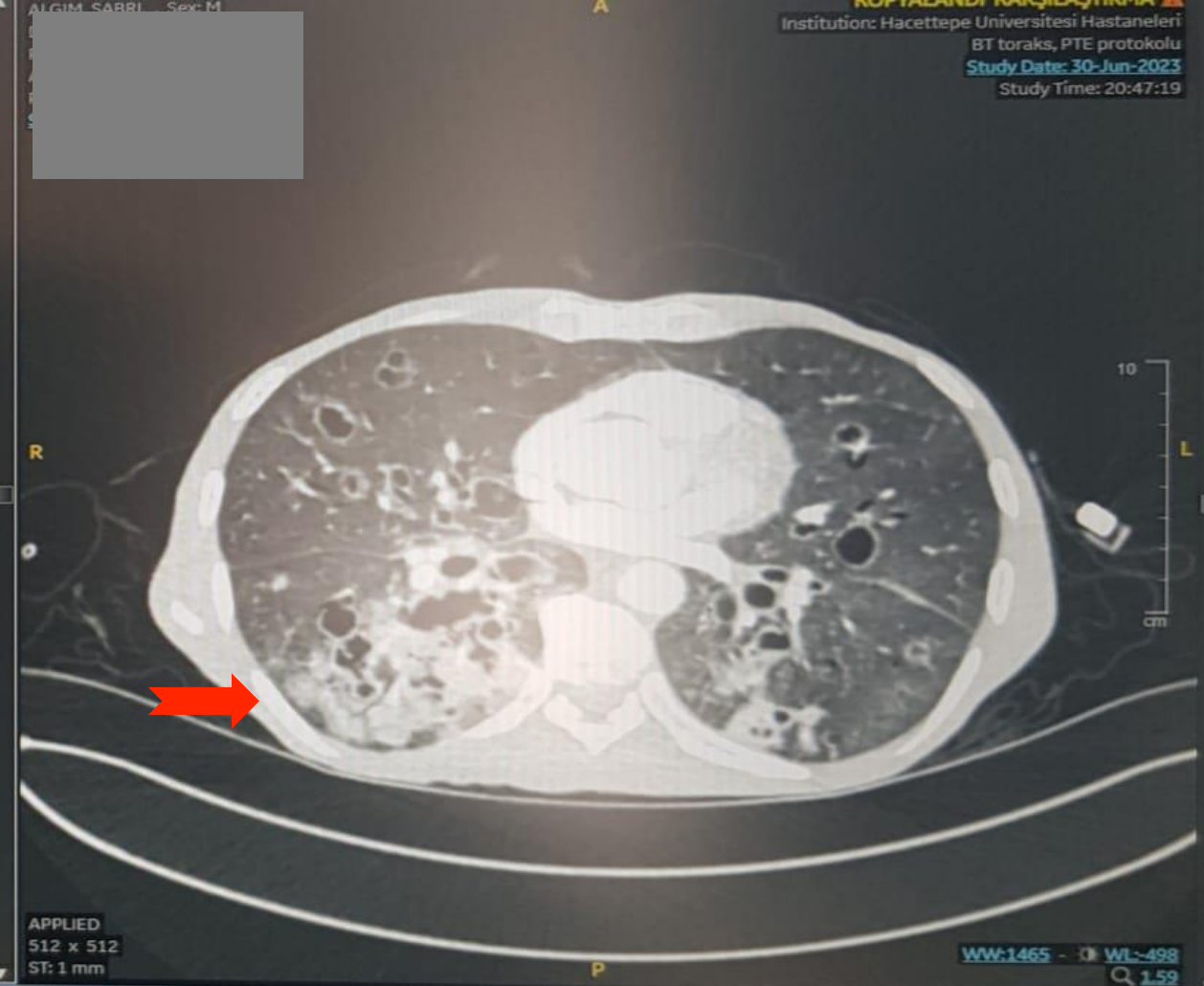


YBÜ izleminin 28.günü

Olgu 2: Toraks BT



YBÜ izleminin 2.günü



YBÜ izleminin 24.günü

Mikrobiyolojik Tanı

- Solunum yolu örneklerinden Gram boyama ve kültür yapılmalıdır
- VİP şüphesinde entübasyona bağlı kolonizasyon ile gerçek enfeksiyon etkeninin ayırmak güç olabilir
- Antibiyotik baskısı altında yalancı kültür negatifliği olabilir
- Bronkoalveolar lavaj sıvısı kantitatif kültürü gerçek etkeni belirlemek için daha yüksek duyarlılık sağlayabilir
- VİP'te invaziv örnekleme dayalı tanının mortalite üzerine etkisi gösterilememiştir

Al-Omari et al. BMC Pulm Med (2021) 21:196

- «mini-BAL» genelde yeterli



Kan
Kültürü

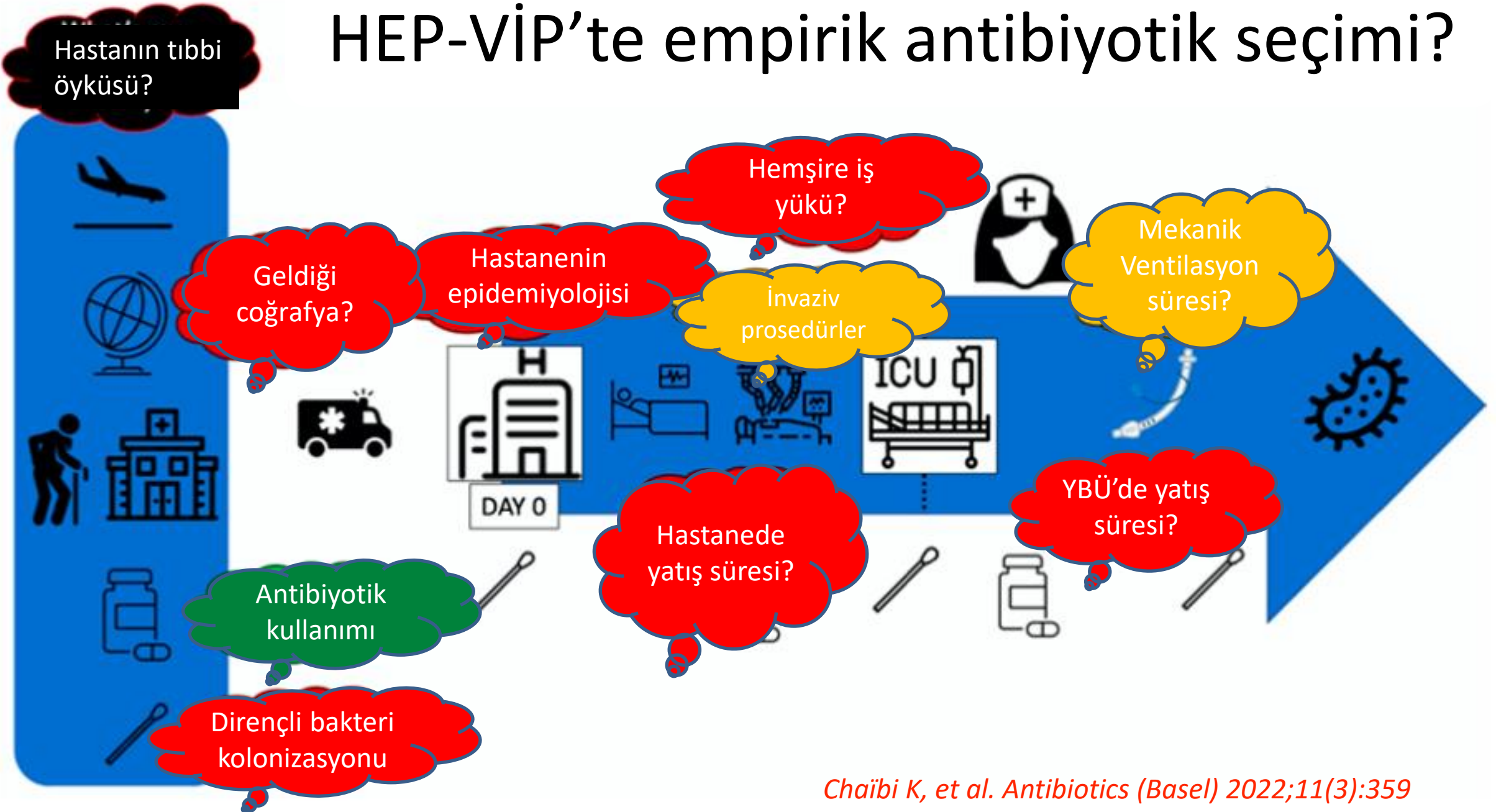
Akut faz belirteçlerinin rolü

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ ERİŞKİN/ONKOLOJİ HASTANELERİNDE AKUT FAZ REAKTANLARININ KLİNİK PRATİKTE KULLANIM ÖNERİLERİ

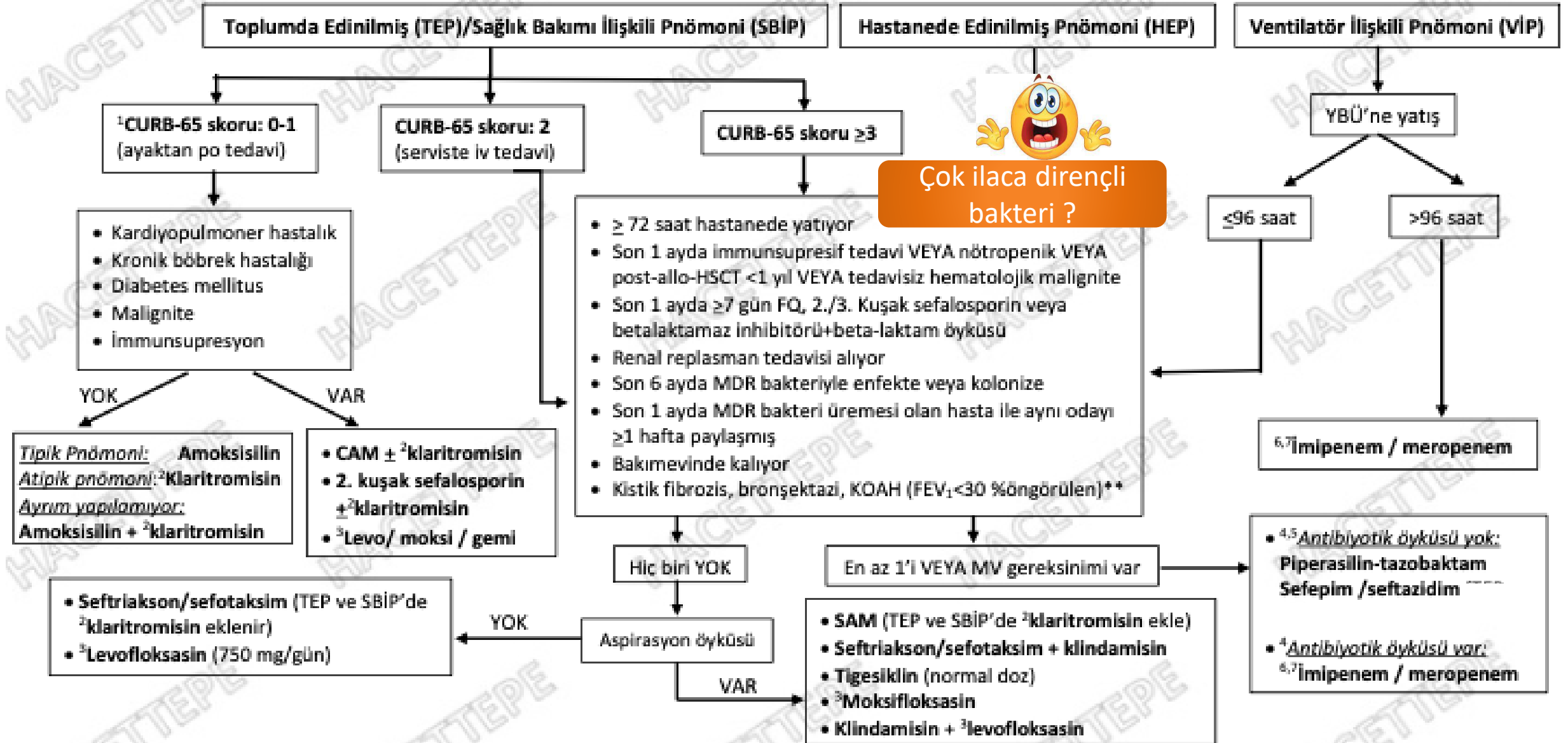
- C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin (PCT) düzeyleri tanı koydurmayacağı gibi tanıyı ekarte de ettirmez
- CRP ve PCT başlangıçta yüksekse özellikle tedavi yanıtını izlemekte faydalı olabilir

AFR	HANGİ DURUMLARDA?	NE ZAMAN?
CRP	Bakteriyel, fungal, şiddetli viral enfeksiyonlarda	<ul style="list-style-type: none">• Tanı anında• 72. saatte• Endokardit, osteomyelit, protez enfeksiyonu, apse- koleksiyon gibi uzun süreli tedavi gerekliliği halinde, haftalık
ESR	Tanıda yeri yok	<ul style="list-style-type: none">• Tbc, endokardit, osteomyelit tedavi izleminde, nonspesifik
PCT	<ul style="list-style-type: none">• Kritik hastada ciddi bakteriyel enfeksiyon şüphesi• Bakteriemi, sepsis şüphesi• Ağır pnömoni, menenjit,• Sepsis şüphesi olan intraabdominal enfeksiyon, üriner sistem enfeksiyonları	<ul style="list-style-type: none">• Tanı anında• Başlangıçta normale 12.saate• Kritik hasta, bakteriemi, sepsis durumlarında 72 saatte 1 ve tedavi sonlandırılmadan önce• Stabil hastalarda tedavi sonlandırılmadan önce

HEP-VİP'te empirik antibiyotik seçimi?



ERİŞKİN HASTADA PNÖMONİ BAŞLANGIÇ EMİRİK TEDAVİ* (TİP 1 PENİSİLİN HİPERSENSİTİVİTESİ OLMAYAN HASTA)



Empirik tedavide kombinasyon ne zaman?

Kolistin / Polimiksin B/ Amikasin

- Karbapeneme dirençli bir gram-negatif bakteriyle kolonizasyon
- Son 1 ay içinde karbapeneme dirençli bakteri ile bir enfeksiyon öyküsü
- KRGNB ile kolonize hasta ile aynı odayı > 1 hafta paylaşma
- Ünitede ardışık KRGNB enfeksiyonları
- HEP-VİP karbapenem altında gelişmiş
- Son 15 gün içinde 3 günden uzun süre imipenem/ meropenem tedavisi
- *A. baumannii* ile kolonizasyon (sulbaktam ile beraber)

Vankomisin (Teikoplanin) / Linezolid

- Solunum yollarında MRSA ile kolonizasyon
- Solunum örneğinde Gram boyamada küme yapan gram pozitif koklar

Olgu 1: Tedavide ne kullanalım?

- 61 yaşında erkek hasta, bilinen bir hastalığı yok
- Covid-19 tanısı ile solunum yetmezliği ile yoğun bakım ünitesinde izleniyor
- Enoksiparin , prednizolon, high flow oksijen tedavisi uygulanmış
- Yatışının 8. günü solunum sıkıntısının artması üzerine entübe edilmiş
- YBÜ yatışının 11. günü ateş ve solunum sekresyonlarında artış nedeni ile değerlendiriliyor
- Lökositozu gelişmiş, CRP artış eğiliminde
- DTA Gram boyamasında Bol PMNL, gram negatif basil ve gram pozitif basil görülmüş

Empirik tedavide hangisini tercih edersiniz?

- A. Piperasilin-tazobaktam (TZP)
- B. Meropenem/imipenem
- C. Meropenem + vankomisin/linezolid
- D. TZP + vankomisin/linezolid
- E. Meropenem + kolistin
- F. Meropenem + kolistin + vankomisin/linezolid

Ne başladık? Neden ?

- YBÜ'de 96 saaten uzun yatiş ve prednizolon öyküsü



Meropenem 3x2 gr iv, ilk doz bolus sonraki dozlar üç saatlik uzamış infüzyon

- Kültür sonucunda *Esheria coli*, seftriakson duyarlı

De-eskalasyon

Olgu 2: Tedavide ne kullanalım?

- 76 yaşında erkek hasta, Astım (?), Hipertansiyon, Diabetes mellitus, koroner arter hastalığı tanılarıyla izleniyor
- Son 3-4 gündür artan nefes darlığı ve balgam nedeniyle acil servise başvurmuş, 3 gün seftriakson tedavisi almış
- Devam eden ateş ve idrar kültüründe seftriaksona dirençli *E. coli* üremesi nedeniyle meropeneme geçilerek YBÜ'ye devredilmiş
- Yoğun bakım ünitesinde iki günlük NIMV tedavisi sonrası entübe edilmiş
- YBÜ yatışının 16. günü (Meropenem kesildikten 6 gün sonra) yeni gelişen ateş ve solunum sekresyonlarında artış nedeni ile değerlendiriliyor
- DTA Gram boyama sonucu: Bol PMNL, Gram negatif basil, Gram pozitif kok, maya hücreleri

Empirik tedavide hangisini tercih edersiniz?

- A. Piperasilin-tazobaktam (TZP)
- B. TZP + vankomisin/linezolid
- C. Meropenem/imipenem
- D. Meropenem + vankomisin/linezolid
- E. Meropenem + kolistin
- F. Meropenem + kolistin + vankomisin/linezolid
- G. Meropenem + kolistin + vankomisin/linezolid + kaspofungin

Ne başladık? Neden ?

- Üç günden uzun süre meropenem kullanma öyküsü, Gram boyamada hem gram negatif basil hem de gram pozitif kok



Meropenem 3x2 gr iv, ilk doz bolus sonraki dozlar üç saatlik uzamış infüzyon
Kolistin 300 mg iv yükleme sonrasında 2x150 mg iv
Linezolid 2x600 mg iv

- Kültür sonucunda *karbapeneme dirençli Klebsiella pneumoniae* ve MRSA

Eskalasyon?

Çok ilaca dirençli bakteri enfeksiyonlarında “IDSA” ve “ESCMID” önerileri

	<i>Enterobacterales</i>			Çok ilaca dirençli <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	KPC	NDM, VIM	OXA-48	
Seftolozan-tazobaktam				İlk tercih
Seftazidim-avibaktam	İlk tercih		İlk tercih	Alternatif
İmipenem-relabaktam	Alternatif			Alternatif
Meropenem-vaborbaktam	Alternatif			
Aztroneam-avibaktam	Alternatif	İlk tercih	Alternatif	Alternatif
Sefiderokol	Alternatif	Alternatif	Alternatif	Alternatif

Kırmızı; Etkili değil,
Mor; İn vitro duyarlılık değişken, klinik çalışmalarında
olgu ?

Paul M, et al. Clin. Microbiol. Infect. 2022, 28, 521–547.
Tamma PD, et al. Clin. Infect. Dis. 2022, 75, 187–212.
Cahaibi K, et al. Antibiotics 2023; 12:654

KRKP tedavisinde CAZ-AVI vs Alternatif antibiyotikler

- Karbapeneme dirençli *K. pneumoniae* enfeksiyonların tedavisinde 11 gözlemsel çalışmanın (8 retrospektif, 3 prospektif) meta-analizi
- Çalışmaların sekizi yüksek kalitede, 3 çalışmanın kalitesi vasat
- Toplam 1213 hasta
 - 476 hasta CAZ-AVI (%37.3 monoterapi)
 - 737 hasta farklı monoterapi veya kombinasyonlar (En sık kolistin)
- CAZ-AVI kullanan hastalarda klinik kür oranı daha yüksek ($p < 0.0001$) ve 30-gün mortalite oranları daha düşük ($p < 0.0001$)
- CAZ-AVI kullanılan kan dolaşımı enfeksiyonlarında klinik kür oranı daha yüksek ($p < 0.001$) ve 28-gün mortalite oranları daha düşük ($p = 0.002$)

ÇİD *P. aeruginosa* tedavisinde seftolozan-tazobaktama karşı polimiksin/amikasin bazlı kombinasyonlar

- Çok merkezli retrospektif gözlemsel çalışma
- Her bir araştırma grubunda 100 hasta
- En sık VİP (n=103), HEP (n=36), üriner sistem (n=27), yara yeri (n=21), ...
- Hastaların 14'ü tedavi başlangıcında bakteriyemik, 46 hastada septik şok mevcut
- Kombinasyon;
 - Seftolozan-tazobaktam 15 hastada kombinasyon (9 inhale kolistin, 3 inhale amikasin , üç kinolon),
 - Polimiksin/amikasin grubunda 72 hastada (%50 meropenem) kombinasyon

Outcome	Ceftolozane/ Tazobactam (N = 100)	Polymyxin/Aminoglycoside (N = 100)	PValue	Odds Ratio (95% CI)	Adjusted Odds Ratio ^a (95% CI)
Clinical cure	81	61	.002	2.72 (1.43–5.17)	2.63 (1.31–5.30)
In-hospital mortality	20	25	.40	0.75 (0.38–1.46)	0.62 (.30–1.28)
Acute kidney injury	6	34	<.001	0.12 (0.05–0.31)	0.08 (.03–.22)

Etken karbapeneme dirençli *Acinetobacter baumannii* (KRAB)

Tedavi tercihiniz?

- A. Polimiksin B/Kolistin
- B. Polimiksin B/Kolistin + Meropenem
- C. Polimiksin B/Kolistin + Fosfomisin
- D. Polimiksin B/Kolistin + Rifampisin
- E. Polimiksin B/Kolistin + Tigesiklin
- F. Polimiksin B/Kolistin + Ampisilin-sulbaktam
- G. Polimiksin B/Kolistin + Ampisilin-sulbaktam + Tigesiklin

KRAB pnömönisinde tedavi

- Randomizde kontrollü çalıřmalar;
 - Meropenem + Kolistin kombinasyonu Kolistin monoterapisinden üstün değil
 - Kolistin + Rifampisin ve Kolistin + Fosfomisin kombinasyonları ile Kolistin monoterapisine göre mikrobiyolojik kür oranı daha yüksek mortalite oranları benzer
 - Nozokomiyal pnömönide tigesiklin kolunda yüksek mortalite; çalışma durduruldu
- İn hale kolistin HEP ve VIP tedavisinde jet nebulizatör ile kullanılmamalı, etkin akciğer konsantrasyon mümkün değil

“IDSA” 2023 önerisi;

- Duyarlı olduęu iki antibiyotik kombine edilmeli
- Sadece polimiksin duyarlı ise sulbaktam ile kombine (sulbaktam dirençli olsa dahi)
- Sulbaktam dozu 6-9 gr

En etkin yaklaşım?

Enfeksiyonlardan koruma ve önleme

