

VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ

Dr.İbrahim ERAYMAN
NEÜ Meram Tıp Fakültesi
EKMUD 2016/ Antalya



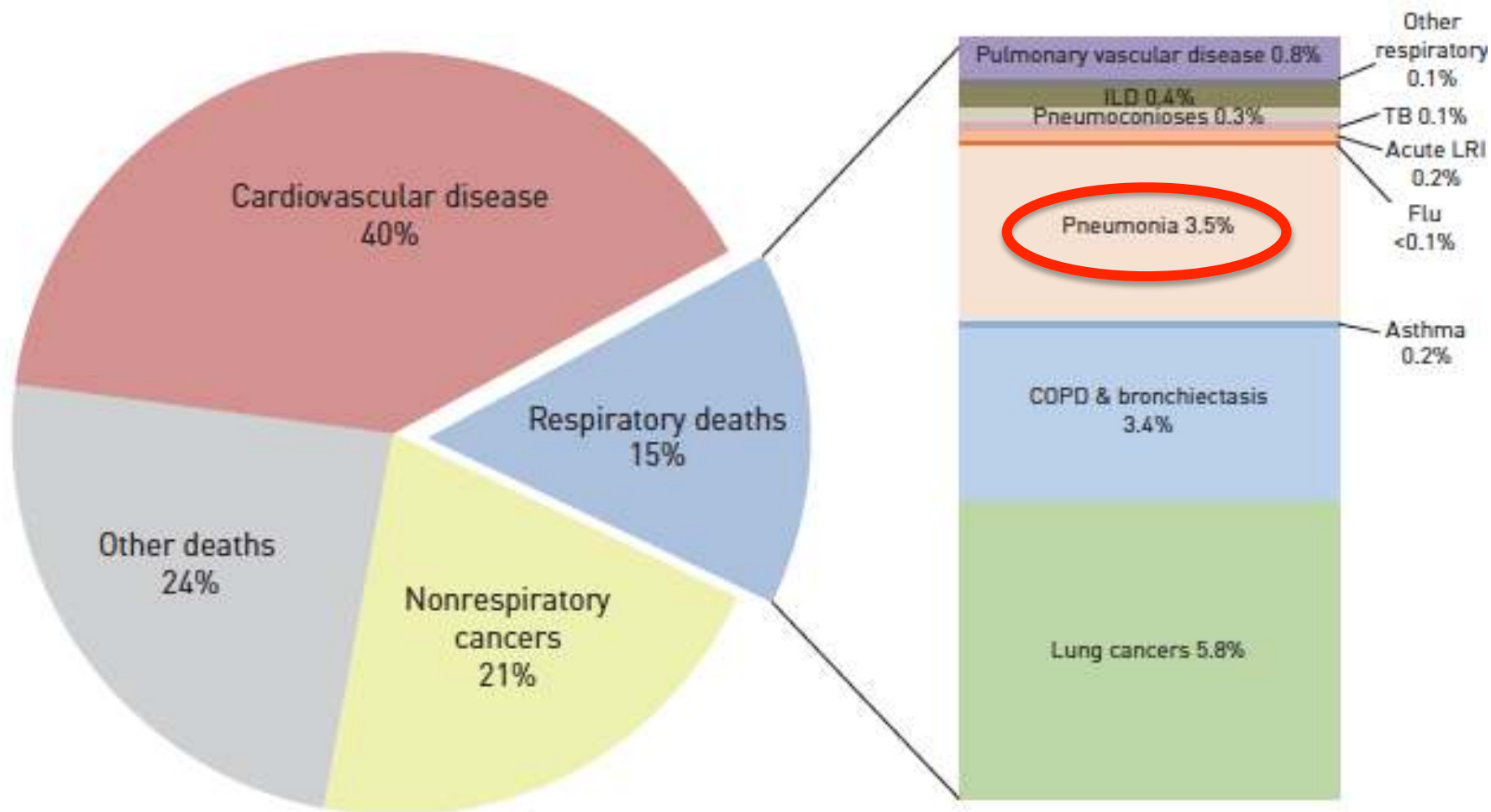


Figure 3 – Percentage of deaths in selected European Union countries, by respiratory condition. ILD: interstitial lung disease; TB: tuberculosis; LRI: lower respiratory infections; COPD: chronic obstructive pulmonary disease. The countries represented are those for which full ICD-10 coding of diagnoses was available for both hospital admissions and deaths (Austria, Croatia, Cyprus, Czech Republic, Denmark, Finland, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, Poland, Slovenia, Slovakia, UK). Source: World Health Organization World and Europe Detailed Mortality Databases.

- **Ventilatör İlişkili Pnömoni (VIP):**

Entübasyon sırasında pnömonisi olmayan, invaziv mekanik ventilasyon desteğindeki hastada entübasyondan 48-72 saatten sonra gelişen pnömonilerdir. Akciğer grafisinde yeni veya progresif infiltrasyon gelişmesi, sistemik infeksiyon bulgularının olması (ateş, lökositoz), balgam vasfının değişmesi ve infeksiyon ajanının tespit edilmesi karakteristik özellikleridir,

- I. **Erken Başlangıçlı VIP** :ilk dört gün içinde meydana gelen pnömonilerdir.
- II. **Geç Başlangıçlı VIP**:beş gün ve sonrasında meydana gelen pnömonilerdir.

VİP

- Nosokomiyal infeksiyonların % 15 i
- Çoklu ilaç dirençli patojenlerle uygunsuz ampirik antimikrobiyal tedavilerin en önemli sebeplerinden
- Acinetobacter, Pseudomonas ve Klebsiella' da çoklu ilaç direnci önemli tedavi sorunu
- Artan mortalite, hastanede kalış süresinde uzama ve artan maliyet
- 2 veya 3. sıklıkla görülen hastane infeksiyonu
- Hİ maliyetinin %31.7 si
- YBÜ de hastaların %50 antibiyotik kullanma nedeni

- Mekanik ventilasyonlu hastaların %10-20' sinde gelişir.

Crit Care Clin (2002)

- İnsidansı ilk 5 günde %3/ gün, 6-10 günde % 2/ gün ve 10. günden sonra her gün %1 artar.
- Mortalitesi dirençli mikroorganizmalarla artar(%37-43).

Critical Care Societies Collaborative (CCSCs)

- Artan ventilatör ihtiyacı ve Yoğun bakımda kalış(4.3 gün)
- Hastane kalış süresi uzar (4-9 gün)
- Artan maliyet (\$5,000-\$40,000)

- Çoklu ilaç dirençli patojenler tedavi kararlarını etkiledi(2005-IDSA/ATS rehberi)
- Son zamanlarda VIP'de mikrobiyolojik ajanlar ve epidemiyolojik faktörler tedavi kararları ve sonuçları etkiledi.
- Tanıda invazif kantitatif kültürlerin diğer tanı yöntemlerinden farklı bazı avantajları olsada mortalite üzerine etkileri bir çok çalışmada gösterilemedi
- Günlük önleme paketleri etkin bulundu.Fakat klinik uygulama ve uyum sorunları devam ediyor.

Değişen epidemiyoloji

- Erken başlangıçlı(<5 gün) ve geç başlangıçlı pnömoni(>5 gün) kavramı çoklu ilaç direnci patojenlerin her iki dönemde görülebilmesi ile değişti.
- Buda çoklu ilaç direncli olguları tanıma ve erken geniş spektrumlu antimikrobiyal tedavi seçeneklerini zorunlu kıldı.

Early- and late-onset VAP: is it important to make a distinction?

Core pathogens	MDR pathogens
<i>S. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>
<i>H. influenzae</i>	<i>Acinetobacter</i> sp.
<i>Enterobacter</i> spp.	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBL+)
<i>Klebsiella</i> spp.	Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (MRSA)
<i>Proteus</i> spp.	
<i>Serratia marcescens</i>	
Methicillin-sensitive <i>S. aureus</i>	

- Erken ve geç başlangıçlı patojenler benzer
- En sık MRSA, daha sonra Pseudomonas, Klebsiella ve E.coli
- Diğer bir çalışmada 248 erken ve 248 geç başlangıçlı VIP'de çoklu ilaç direnci patojenler benzer (%28 ve %32)
- Başka bir çalışmada 276 VIP tanılı hastadan 38 erken başlangıçlı olguda %26 çoklu ilaç direncli patojen izole edildi.

Antimicrob Agents Chemother 2009; 53:2714–2718.
Respir Care 2013;58:1220–1225.
Clin Infect Dis 2010; 50:945–952



Risk factors for ventilator-associated pneumonia in patients with severe traumatic brain injury in a Serbian trauma centre

Distribution of causative agents of VAP, isolated from respiratory samples

Pathogen	Early-onset VAP	Late-onset VAP
<i>Acinetobacter spp</i>	24 (47.2)	29 (51.8)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8 (15.7)	10 (17.9)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (9.8)	9 (16.1)
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	6 (11.7)	-
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	2 (3.9)	4 (7.1)
<i>Serratia spp</i>	3 (5.9)	1 (1.8)
<i>Citrobacter spp</i>	2 (3.9)	1 (1.8)
<i>Enterobacter spp</i>	-	1 (1.8)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (1.9)	1 (1.8)
Total	51 (100%)	56 (100%)

VAP, ventilator-associated pneumonia; MSSA, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.



Major articles

Intensive care unit-acquired infections in a tertiary care hospital: An epidemiologic survey and influence on patient outcomes

Table 3
Intensive care unit-acquired infections (IAIs)

	All IAIs (n = 98)	Ventilator-associated pneumonia (n = 77)	Central venous catheter infection (n = 17)	Urinary tract infection (n = 15)	Laboratory-confirmed bloodstream infection (n = 41)	Surgical site infection (n = 15)
Crude infection rate (%)	50	39	9	8	21	8
Episodes of infection n (%)	256	134 (52)	18 (7)	19 (7)	64 (25)	21 (8)
Incidence density per 1,000 patients-days	76.4	40.0	5.4	5.7	19.1	6.3
Number of patients with device		196	167	198		
Device use ratio		0.89	0.75	1.0		
Device-associated infection rate (per 1000 device days)		44.9	7.2	5.5		
Mortality (%)	20	20	3	20	12	27

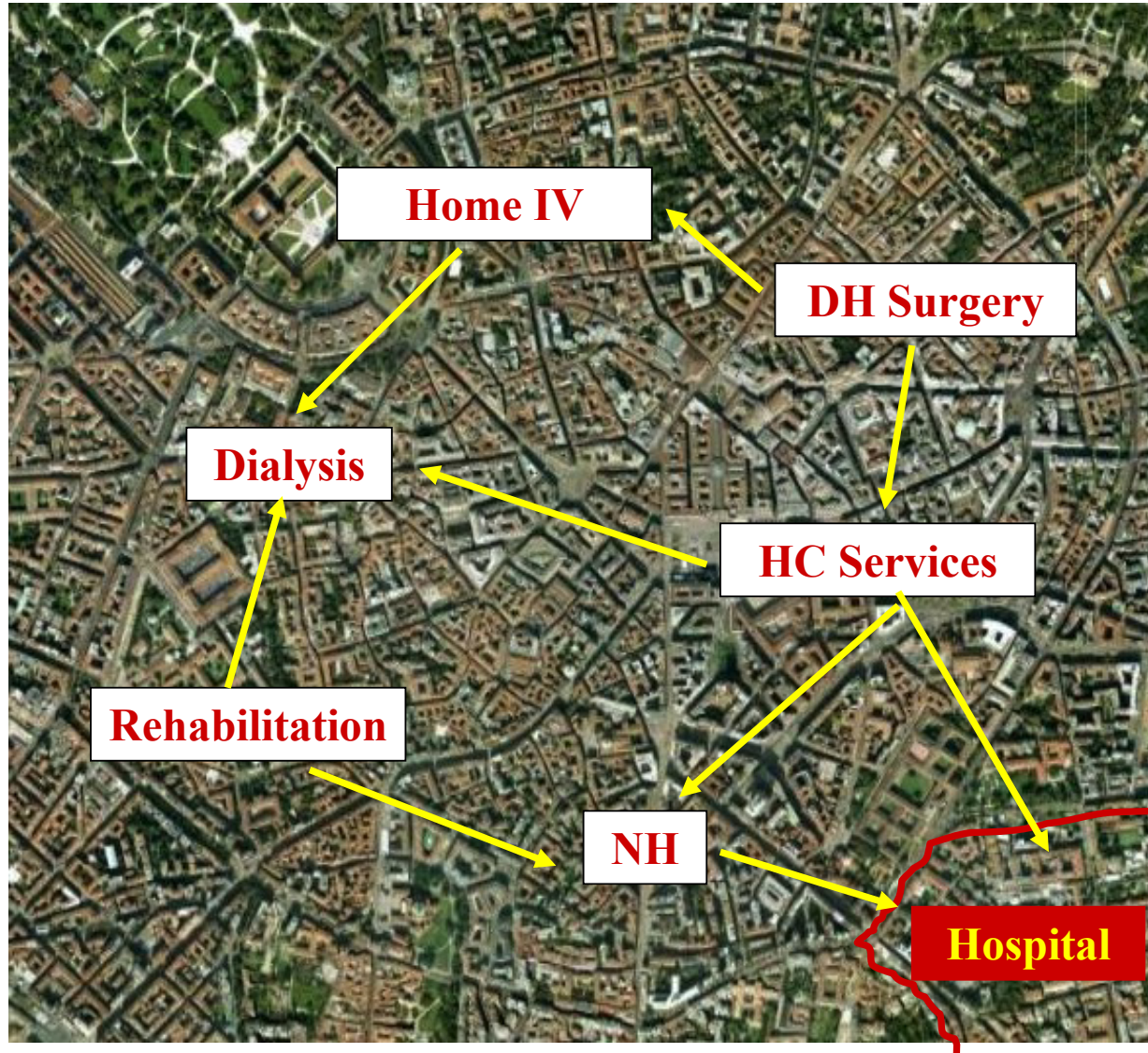
Table 4
Number of microorganisms isolated in various infections

Microorganism	Total number (%) (n = 256)	Ventilator-associated pneumonia (n = 134)	Laboratory-confirmed bloodstream infection (n = 64)	Central venous catheter infection (n = 18)	Urinary tract infection (n = 19)	Surgical site infection (n = 21)
<i>Acinetobacter</i>	117 (46)	75	22	7	1	12
<i>Pseudomonas</i>	43 (17)	30	3	1	6	3
<i>Klebsiella</i>	20 (8)	8	9	1	0	2
<i>Staphylococcus</i>	20 (8)	11	3	5	0	1
<i>Escherichia coli</i>	11 (4)	3	2	1	5	0
<i>Enterococcus</i>	4 (2)	0	1	0	3	0
Yeast	7 (3)	0	3	1	3	0
Others*	34 (13)	7	21	2	1	3

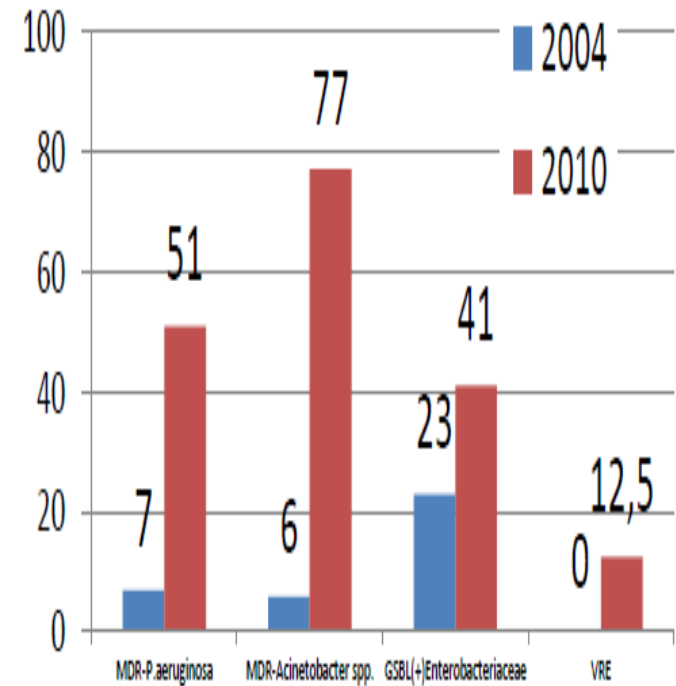
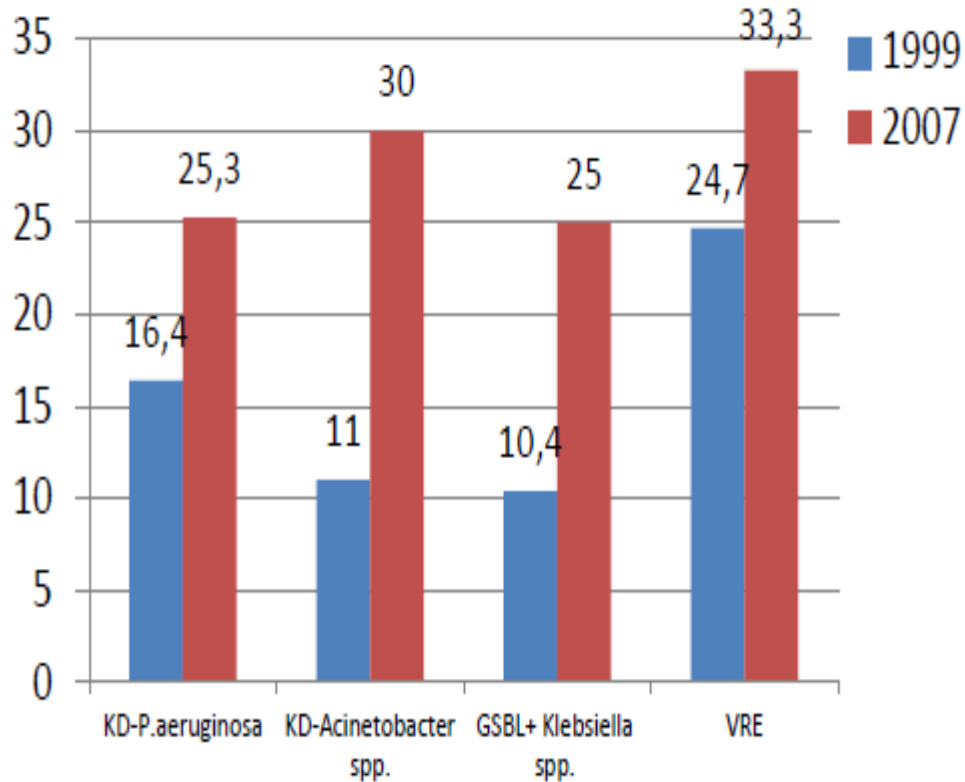
*Other microorganisms isolated included *Burkholderia*, *Enterobacter*, coagulase-negative staphylococci, and *Proteus*.

HEALTH CARE – ASSOCIATED STATUS

The evolution of MDR pathogens as a dynamic process



YBÜ-Çoklu ilaç direnci



Inan A, Japan J Infect Dis 2012

ATS/IDSA Klavuzu-2005

Çoklu ilaç direnci

- Son 90 gün içinde antibiyotik tedavisi
- Hastanede kalış süresinin ≥ 5 gün
- Toplumda veya üniteye yüksek direnç oranları
- Sağlık bakımı ilişkili 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

Stratifying Risk Factors for Multidrug-Resistant Pathogens in Hospitalized Patients Coming From the Community With Pneumonia

Stefano Aliberti,^{1,2} Marta Di Pasquale,² Anna Maria Zanaboni,³ Roberto Cosentini,⁴ Anna Maria Brambilla,⁴ Sonia Seghezzi,⁴ Paolo Tarsia,² Marco Mantero,¹ and Francesco Blasi²

This was an observational, prospective study of consecutive patients coming from the community who were admitted to the Policlinico Hospital, Milan, Italy, with a diagnosis of pneumonia between April 2008 and April 2010.

A total of 935 consecutive patients with pneumonia were enrolled during the study period

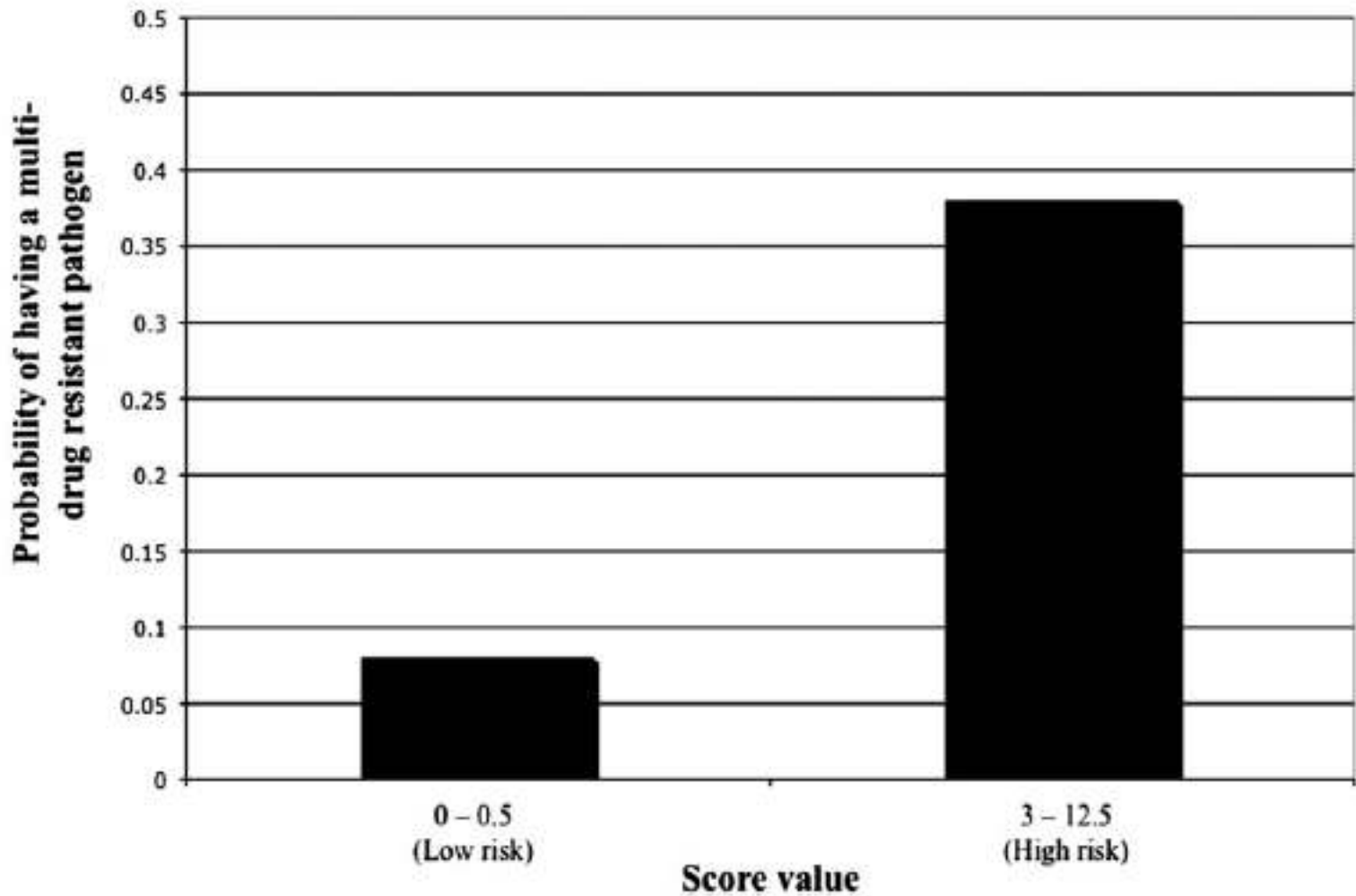
Risk Factors Analysis: MDR pathogens

Table 2. Risk Factors for Multidrug-Resistant Pathogens Among the Study Population

Risk Factor for MDR	Prevalence, No. (%)
Risk factors for HCAP	284 (30)
Hospitalization for ≥ 2 days in the preceding 90 days	200 (21)
Residency in a nursing home or extended-care facility	66 (7)
Home infusion therapy (including antibiotics)	39 (4)
Home wound care	36 (4)
Chronic dialysis within 30 days	8 (0.9)
Family member with MDR pathogen	0 (0)
Immunosuppression	267 (29)
Severe immunosuppression ^a	135 (15)
Mild-to-moderate immunosuppression ^b	132 (14)
Other	
Antimicrobial therapy in preceding 90 days	155 (17)

Table 4. Scoring System to Evaluate the Presence of Multidrug-Resistant Pathogens in Patients With Pneumonia From the Community Who are Hospitalized

Variable	Score
No risk factors for MDR pathogen (including comorbidities)	0
≥1 of the following: cerebrovascular disease, diabetes, COPD, antimicrobial therapy in preceding 90 days, immunosuppression, home wound care, home infusion therapy (including antibiotics)	0.5
Residence in a nursing home or extended-care facility	3
Hospitalization for ≥2 days in the preceding 90 days	4
Chronic renal failure	5



Sensitivity: 75%
Specificity: 71%

HCAP approach
Sensitivity: 78%
Specificity: 56%

Health Care-associated Pneumonia: An Evidence-based Review

Russell T. Attridge, PharmD, MSc,^{a,b,c} Christopher R. Frei, PharmD, MSc^{b,c}

Table 1 Health Care-Associated Pneumonia Inclusion Criteria, By Publication

Health Care-Associated Pneumonia Risk Factor	Publication									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hospital admission in past 30 days		X								
Hospital admission in past 90 days	X		X			X		X	X	
Hospital admission or pneumonia treatment in 90 days										X
Hospital admission/surgery in past 180 days							X			
Hospital admission in past 12 months				X	X					
Admission from nursing home/extended care facility	X		X	X	X	X	X	X	X	X
Transfer from other health facility		X								
Home infusion/intravenous therapy	X		X					X	X	
Chronic dialysis	X	X				X		X		X
Home wound care	X							X	X	
Family member with MDR pathogen	X									
Attended hospital or HD clinic past 30 days			X				X		X	
Regular clinic visits (HD, PD, and infusions)				X	X					
Intravenous chemotherapy in past 30 days			X				X			
Immunocompromised state				X*	X†	X‡				X§

1 = American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America Guidelines (2005); 2 = Kollef et al (2005); 3 = Carratalà et al (2007); 4 = Micek et al (2007); 5 = Zilberberg et al (2008); 6 = Shorr et al (2008); 7 = Venditti et al (2009); 8 = Shindo et al (2009); 9 = Rello et al (2009); 10 = Cecere et al (2010).

Risk faktörleri

Hasta ilişkili	İnfeksiyon kontrolü	Girişimsel risk faktörleri
<ul style="list-style-type: none">•>70 yaş•metabolik asidoz•KOAHA•SSS disfonksiyonu•alkolizm ,•azotemi,• koma•malnütrisyon•Komorbid hastalıklar	<ul style="list-style-type: none">•el hijyen• eldiven kullanımında uygulama hataları•kontamine solunumsal ekipman kullanımı	<ul style="list-style-type: none">•Acil entübasyon• reentübasyon• entübe kalınan süre• supin pozisyonda kalma•orogastrik veya nazogastrik tüp ile enteral beslenme,•paralitik ajanlar verilmesi• entübasyon tüpünün kafının yetersiz basınçla şişirilmesi

VİP risk faktörleri-düzeltilbilir

- Ventilasyon süresi
- Yatış pozisyonu(supine)
- Enteral beslenme
- Aspirasyon
- Paralitik ajanlar
- Önceden antibiyotik kullanımı

VIP risk faktörleri-düzeltilemez

- yaş
- Komorbidite
 - Pulmonary disease
 - HIV/AIDS
 - Head trauma
 - MOF
 - Immunosuppression

Sorunlar

- Tanı (ViP, ViO,.....)
- Ko morbidite ve hastalık ciddiyeti
- Değişen epidemiyoloji, çoklu ilaç dirençli patojenler
- Kolonizasyon
- Optimal tedavi?
- Diğer (İnfeksiyon kontrolü,....)

Ventilatör İlişkili Olaylar

VİO algoritmasında 3 temel tanım bulunmaktadır;

1. Ventilatör ilişkili durum (VİD) (Ventilator associated condition-VAC)
2. İnfeksiyona bağlı VİD (İVİD) (Infection related VAC-IVAC)
3. Olası ve yüksek olası VİP (Possible and probable VAP)



VİO Algoritması

Solunum
durumuyla
ilgili

> 2 gündür mekanik ventilatöre bağlı hasta

Bazal stabilite veya iyileşme dönemini takiben
oksijenlenmede bozulma dönemi (FiO₂ veya PEEP)

Ventilatör İlişkili Durum (ViD)

İnflamasyon/infeksiyonu
düşündüren genel bulgular

İnfeisyona Bağlı Ventilatör İlişkili Komplikasyon (iViK)

Pozitif mikrobiyolojik test sonuçları

Olası veya Yüksek Olası Ventilatör İlişkili Pnömoni
(YOViP)

Akciğer
grafisine
ihtiyaç yok

VID

- Pulmoner ödem
- ARDS
- Atelektazi
- Alveolar hemoraji
- Akut renal hasar
- Mukus tıkaaması
- Abdominal kompartman send
- Pulmoner emboli
- Radyasyonai pnömoni
- Sepsis

Ventilator associated pneumonia in the ICU: where has it gone?

Cristina Vazquez Guillamet^a and Marin H. Kollef^b

Curr Opin Pulm Med 2015, 21:226–231

new surveillance definitions for assessing the quality of care in critically ill patients (ventilator-associated events, ventilator-associated conditions, and infection-related ventilator-associated conditions) do not appear to be adequate surrogates for the identification of VAP.

The new surveillance definition for assessing the quality of care in critically ill patients (VAEs) is not an adequate marker for determining the prevalence of VAP or the adequacy of VAP treatment.

- Uluslar arası verilerden farklı oranlar (1.9-3.8/1000 vent.günü)
- Daha az önemsenen klinik ve mikrobiyolojik veriler
- VIP önemi azalıyor.

VİD

- 1320 hasta, prospektif
- 139 hastada (% 10.5) VİD
- 39 / 139 (%28) hastada VİP tanımlandı
- Önleme yöntemleri VİD ve VİP' yi azalttı
- Başka bir çalışmada 1000 ventilatör gününde VİD, İVİD ve VİP oranları sırasıyla 10, 4.2 ve 3.2
- VİO algoritması ile hastaların %32 ' si VİP tanısı alabildi
- VİD ve İVİK her zaman VİP ile ilişkili değil
- VİP önleme yöntemleri her zaman VİD ve İVİD oranlarını azaltmıyor

Chest 2013; 144:1453–1460

Am J Respir Crit Care Med 2014;189:947–955

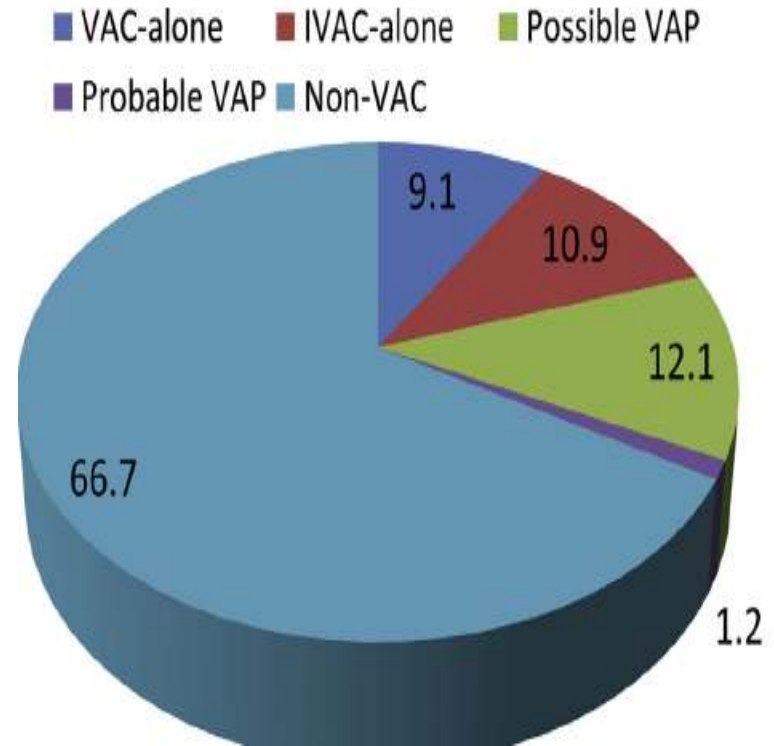


Major article

Differences between novel and conventional surveillance paradigms of ventilator-associated pneumonia



- Retrospektif kohort çalışma
- 165 VİP epizodu değerlendirildi
- Olguların sadece %33.3'ü VİD olarak değerlendirildi
- Yazarlar her 2 yöntem arasındaki uyumun zayıf olduğunu iddia ediyorlar



Applicability of the National Healthcare Safety Network's surveillance definition of ventilator-associated events in the surgical intensive care unit: A 1-year review

TABLE 2. NHSN Exclusion Indications in Patients With Clinical VAP

Clinical VAP, n	Exclusion Indication	SOFA	Mortality, %
39	<2 calendar days of stable oxygen requirements before increase in FIO ₂ or PEEP	10 (8–11)*	24
47	< 2 calendar days of elevated FIO ₂ or PEEP above baseline	7 (4–10)*†	15
10	APRV: elevated mean airway pressure, no PEEP	8 (8–9)	20
3	Died < 2 calendar days after respiratory deterioration	12 (12–14)†	100

*†Pairwise comparison, $p < 0.05$.
All other comparisons not significant ($p > 0.05$).

- Cerrahi yoğun bakım ünitesinde 121 klinik VİP tanılı hasta NHSN sürveyansı ile değerlendirildi
- 99 hasta (%82) yeni sürveyans tanı yöntemi ile dışlandı.

VİP-TANI

- > 48 saat mekanik ventilasyon
- 1:1:2 kuralı
 - **Bir radyolojik kriter** (yeni veya progressif infiltrat, kavitasyon, konsolidasyon)
 - **Bir sistemik kriter** (Ateş, lökositoz veya lökopeni, >70 yaş mental durum değişikliği)
 - **İki pulmoner kriter** (Solunum sekresyon özellikleri, kötü gaz değişimi, oksijen ve ventilasyon ihtiyacı, dispne, taşipne, ral veya bronşial ses)

Am J Infect Control 2008; 36:309–332.

Hasta deęerlendirme

- Hasta oksijenizasyonu (FiO_2 , PEEP)
- Ateş
- Lökositoz veya lökopeni
- Kültür
- Diğer laboratuvar bulguları

VİP-Radyolojik İnceleme

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

Kültür

- Kantitatif bronkoskopik korunmuş fırçalama örneği
- BAL örneği
- Endotrekeal aspirat örneği

Mikrobiyolojik Tanı

	Eşik Değer	Duyarlılık	Özgüllük
DTA	10^5-10^6	38-100	14-100
BAL	10^4	42-93	45-100
PSB	10^3	33-100	50-100
BAL(hücre içi mo)	5	37-100	87-100

(Akciğer doku kültürü 10^4)

Kültür

- Bir çok çalışmada noninvazif kalitatif veya invazif kantitatif solunum sekresyon kültürü yapılması ;
 - Mortalite
 - Yoğun bakımda/hastanede kalma süresi
 - Mekanik ventilasyon süresi
 - Antibiyotik seçimi ve yönetimi(de-escalation)

Fark saptanmadı.

Crit Care Med 2005;33:46–53.

Cochrane Database Syst Rev1.2012;CD006482.

Klinik Pulmoner İnfeksiyon Skoru (CPIS)

- Radyolojik progresyon
- > 6 puan
- 72 saat

Component	Value	Points
Temperature (°C)	≥ 36.5 and ≤ 38.4	0
	≥ 38.5 and ≤ 38.9	1
	≥ 39.0 or ≤ 36.0	2
Blood leukocytes (WBC/mm ³)	$\geq 4,000$ and $\leq 11,000$	0
	< 400 or $> 11,000$	1
Tracheal secretion	Few	0
	Moderate	1
	Large	2
	Purulent	+1
Oxygenation PaO ₂ /FiO ₂	> 240 or presence of ARDS	0
	≤ 240 and absence of ARDS	2
Chest radiograph	No infiltrate	0
	Patchy or diffuse infiltrate	1
	Localized infiltrate	2

Am J Respir Crit Care Med 2000;162:505–511

CPIS

- CPIS; BAL'da bakteriyal indeks ile iyi korele
- ARDS' varsa duyarlılığı düşük
- Seri ölçümleri tedavi süresini belirlemede etkin
- Kültür ve Gram boyama sonucuyla daha etkin

Am Rev Respir Dis 1991; 143:1121–1129

Clin Infect Dis 2010; 51:S131–S135

Intensive Care Med 2004; 30:844–852

VİP-Patogenez

- Mekanik ventilasyon sonrası pulmoner parankimin bakteriyal invazyonu
- Alt solunum yollarının m.o ile inokülasyonu
 - Sekresyonların aspirasyonu
 - GİS-solunum yolu kolonizasyonu
 - Ekipman ve tıbbi işlemlerle kontaminasyon

Tedavi

- Çoklu ilaç dirençli patojenler tedavi zorlukları ve başarısızlıklarına neden oluyor
- Polimiksin gibi geçmişte kullanılan moleküllerin yeniden; Gram Negatif çoklu ilaç dirençli -VIP olgularında kullanım ihtiyaçları ortaya çıktı
- Optimal tedavi dozu, aerolize form ile kombinasyon veya diğer kombinasyon tedavileri tartışmaları devam ediyor.

Tedavi

- VİP şüphelenildiğinde (Tanı kriterleri)
- Ampirik olarak
- Kişiselleştirilmiş tedavi
 - YBÜ epidemiyolojisi
 - Erken/ geç başlangıçlı
 - Önceden antibiyotik kullanımı
 - Renal ve KC fonksiyonları
 - Ko- morbidite
 - Kolonizasyon



Original article

Spread of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* clones in patients with ventilator-associated pneumonia in an adult intensive care unit at a university hospital

Characteristics

Microorganisms

A. baumannii
N = 27 (%)

P. aeruginosa
N = 30 (%)

	<i>A. baumannii</i> N = 27 (%)	<i>P. aeruginosa</i> N = 30 (%)		
MDR ^a pathogen	14 (51.85)	7 (23.33)	0.026	1.846 (1.087-3.135)
Antimicrobial therapy				
Inappropriate	21 (77.78)	8 (26.67)	0.000	3.379 (1.606-7.112)
Appropriate	6 (22.22)	22 (73.33)		
Empiric antimicrobial therapy				
≥2	25 (92.59)	25 (83.33)	0.427	1.750 (0.5250-5.833)
Carbapenems	10 (37.04)	13 (43.33)	0.629	0.8696 (0.4895-1.545)
Cephalosporins (3rd and 4th generation)	25 (92.59)	26 (86.67)	0.673	1.471 (0.4583-4.719)
Aminoglycoside	0 (0.0)	1 (3.33)	1.0000	0.0 (-)
Fluoroquinolones	8 (29.63)	7 (23.33)	0.590	1.179 (0.6609-2.103)
Glycopeptides	19 (70.37)	19 (63.33)	0.779	1.188 (0.6415-2.198)
Colistin	0 (0.0)	4 (13.33)	0.114	0.0 (-)

Tedavi

- Standart tedavi süresi 7-14 gün
- Uzamış tedavi süresi > 14-21 gün toksisite ve direnç
- Kısa süreli (< 7 gün) tedavide relaps riski
- Süre hastalık ciddiyeti ile ilişkili
- MDR patojen ise kısa süreli tedaviden kaçınılmalı
- Hasta izolasyonu

TEDAVİ

Erken başlangıçlı vip	Geç başlangıçlı vip
-----------------------	---------------------

İkinci veya üçüncü kuşak sefalosporin

- seftriakson 2gr/gün
- seforoksim 1,5 8 saatte ;
- sefotaksim 2 gr 8 saatte

Ya da

Flurokinolonlar

- Levofloksasin 750 mg /gün
- Moksifloksasin 400mg /gün

Ya da

Aminopenisilin+beta laktamaz inhibitör

-ampisilin sulbaktam :3 gr sekiz saatte

Ya da

Ertapenem 1gr /gün

Sefalosporin

- Sefepim 1-2 gr 8 saatte ;
- Seftazidim 2 gr 8 saatte

Ya da

Karbapenem

- İmipenem +silastatin ;500 mg 6 saatte yada 1 gr 8 saatte ;
- Meropenem 1 gr 8 saatte

Ya da

Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü

Piperasilin –tazobaktam 4,5 gr 8 saatte

Artı

Aminoglikozid

Amikasin 20 mgr /kg /gün

Gentamisin 7 mg /kg/gün

Tobramisin 7 mg /kg /gün

Ya da

antipsödomonal florokinolon

Siprofloksasin 400 mg 8 saatte;

Levofloksasin 750 mg /gün

Artı

MRSA içerecek şekilde

Vankomisin 15mg /kg 12 saatte

linezolid 600 mg 12 saatte



Colistin for the treatment of ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: A systematic review and meta-analysis

- Meta analiz
- 14 kontrollü çalışma, 1167 hasta (2 RK, 4 vaka kontrol, 8 kohort)
- Kolistin MDR VİP tedavi etkinliği değerlendirildi
- 6 çalışma kolistin, Beta laktam tedavi karşılaştırması
- 3 çalışma İV kolistin, Aerolize kolistin+ İV kolistin çalışması
- 5 çalışma Kolistin monoterapisinin kombinasyon tedavileri ile karşılaştırması.

Table 1
Study characteristics.

First author	Year/location	Study design/quality ^a	Population	No. of patients	Infecting organism	Intervention	Colistin regimen	
Colistin versus β -lactam antibiotics Garnacho-Montero et al. [5]	2003/Spain	PC/9	Adult ICU patients with MDR VAP	35 (21/14)	<i>Acinetobacter baumannii</i>	IV colistin	IV imipenem/cilastatin	Adjusted for renal function ^b
Kafel et al. [6]	2007/Tunisia	CC/9	Adult ICU patients with PDR VAP	120 (60/60)	<i>A. baumannii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IV colistin	IV imipenem/cilastatin	6 MRU/day divided into three doses for 14 days
Rios et al. [7]	2007/Argentina	RC/7	Adult ICU patients with MDR VAP	61 (31/30)	<i>A. baumannii</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>A. baumannii</i>	IV colistin	IV imipenem/cilastatin	5 mg/kg/day for 14 days, doses were corrected in patients with renal failure ^c
Betrosian et al. [8]	2008/Greece	RCT/3	Adult ICU patients with MDR VAP	28 (15/13)	<i>A. baumannii</i>	IV colistin	IV ampicillin/sulbactam	9 MRU/day divided into three doses for 8–10 days
Lu et al. [16]	2012/France	PC/8	Adult ICU patients with MDR VAP	165 (43/122)	<i>A. baumannii</i> , <i>P. aeruginosa</i>	AS colistin	IV β -lactam	6 MRU/day divided into three doses for 14 days or until successful weaning from mechanical ventilation
Zalts et al. [17]	2013/Israel	RC/8	Adult ICU patients with CR VAP	98 (66/32)	<i>A. baumannii</i>	IV colistin	IV ampicillin/sulbactam	6 MRU/day divided into three doses for 7–10 days
AS plus IV colistin versus IV colistin alone Kofteidis et al. [18]	2010/Greece	CC/9	Adult ICU patients with MDR VAP	86 (43/43)	<i>A. baumannii</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i>	AS + IV colistin	IV colistin	AS: 2 MRU/day divided into two doses IV: 9 MRU/day divided into two doses
Korbila et al. [19]	2010/Greece	RC/7	Adults hospitalised patients with MDR VAP	121 (78/43)	<i>A. baumannii</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i>	AS + IV colistin	IV colistin	AS: 2.1 \pm 0.9 MRU/day IV: 7.0 \pm 2.4 (AS + IV)/6.4 \pm 2.3 (IV alone) MRU/day ^d
Tumbarello et al. [20]	2013/Italy	CC/9	Adult ICU patients with COS VAP	208 (104/104)	<i>A. baumannii</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i>	AS + IV colistin	IV colistin	AS: 3 MRU/day IV: 7.0 \pm 2.6 (AS + IV)/7.3 \pm 2.4 (IV alone) MRU/day ^d
Colistin combined therapy versus colistin monotherapy Jang et al. [21]	2009/South Korea	RC/8	Adult ICU patients with MDR VAP	41 (19/22)	<i>A. baumannii</i>	IV colistin + other IV antibiotics	IV colistin	5 mg/kg/day

First author	Year/location	Study design/quality ^a	Population	No. of patients	Infecting organism	Intervention	Colistin regimen	
Lu et al. [16]	2012/France	PC/8	Adult ICU patients with MDR VAP	43 (15/28)	<i>A. baumannii</i> , <i>P. aeruginosa</i>	AS colistin + IV β -lactam	AS colistin	6 MRU/day divided into three doses for 14 days or until successful weaning from mechanical ventilation
Simsek et al. [22]	2012/Turkey	CC/9	Adult hospitalised patients with COS VAP	36 (21/15)	<i>A. baumannii</i>	IV colistin + other IV antibiotics	IV colistin	6 MRU/day divided into three doses
Aydemir et al. [23]	2013/Turkey	RCT/9	Adult hospitalised patients with CR VAP	43 (21/22)	<i>A. baumannii</i>	IV colistin + nasogastric rifampicin	IV colistin	Adjusted for renal function ^b
Kalin et al. [24]	2013/Turkey	RC/8	Adult ICU patients with MDR VAP	82 (35/47)	<i>A. baumannii</i>	IV colistin + IV sulbactam	IV colistin	Adjusted for renal function ^b

- ***IV Kolistin, betalaktam karşılaştırmasında***; klinik ve mikrobiyolojik eradikasyon, mortalite, hastanede kalış süresinde uzama ve nefrotoksisite açısından anlamlı bir fark saptanmadı
- ***Kolistin, IV kolistin+ aerolize kolistin karşılaştırmasında***; yüksek klinik başarı elde edildi (OR=2.12, p=0.0004). Mikrobiyolojik eradikasyon, mortalite, nefrotoksisite açısından anlamlı bir fark saptanmadı

- ***IV Kolistin monoterapisi, IV kolistin kombine tedavi karşılaştırmasında***; klinik ve mikrobiyolojik eradikasyon, mortalite, hastanede kalış süresinde uzama ve nefrotoksisite açısından anlamlı bir fark saptanmadı
- ***Kalın ve ark. çalışmalarında*** ; klinik (OR=1.57) ve mikrobiyolojik (OR=2.29) anlamlı iyileşme sağlanırken, nefrotoksisite saptanmadı.

- Kolistin beta laktamlar kadar etkili
- Aerolize form ile birlikte daha iyi sonuçlar
- Kombinasyon tedavileri anlamlı fark oluşturmasada daha iyi klinik ve mikrobiyolojik iyileşme sonuçları ve kolistin direncinin önlenmesi için uygulanmalı

Comparison of the efficacy of colistin monotherapy and colistin combination therapies in the treatment of nosocomial pneumonia and ventilator-associated pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii*

I Kara,¹ MD; F Yildirim,² MD; B Bilaloglu,³ MD; D Karamanlioglu,⁴ MD; E Kayacan,⁵ MD; M Dizbay,⁶ MD; M Turkoglu,⁷ MD; G Aygnik,⁸ MD

S Afr J Crit Care 2015;31(2):51-58. DOI:10.7196/SAJCC.2015.v31i2.246

Characteristics	Total (N=134), n (%)	Survived (N =22), n (%)	Died (N =112), n (%)	p-value
Antibiotic susceptibility of <i>A. baumannii</i>				
Colistin	132 (98.5)	22 (100)	110 (98.2)	0.53
Tigecycline	60 (44.8)	8 (36.4)	52 (46.4)	0.48
Sulbactam/ampicillin	18 (13.4)	2 (9.1)	16 (14.3)	0.51
Aminoglycosides	43 (32.1)	6 (27.3)	37 (33)	0.80
Carbapenems	6 (4.5)	-	6 (5.4)	0.27
Quinolones	8 (5.9)	2 (9.1)	6 (5.4)	0.50
Trimethoprim/sulphamethoxazole	5 (3.7)	1 (4.5)	4 (3.6)	0.83
Bacterial eradication rates				
Colistin monotherapy (n=23)	3 (2.2)	-	3 (2.7)	0.44
Colistin-carbapenems (n=80)	7 (5.2)	-	4 (3.6)	0.05
Colistin-sulbactam/ampicillin (n=42)	11 (8.2)	5 (22.7)	6 (5.4)	0.007
Colistin-tigecycline (n=26)	2 (1.5)	1 (4.5)	1 (0.9)	0.20
Colistin-cefoperazone/sulbactam (n=17)	-	-	-	-

Table 4. Effectiveness of antibiotics in the treatment of patients

Antibiotic	Clinical responsiveness (complete and partial response), n (%)	Treatment failure, n (%)
Colistin monotherapy (n=23)	6 (26.1)	17 (73.9)
Colistin-carbapenem (n=80)	21 (26.2)	59 (73.8)
Colistin-sulbactam/ampicillin (n=42)	14 (33.3)	28 (66.7)
Colistin-tigecycline (n=26)	7 (27.0)	19 (73.0)
Colistin-cefoperazone/sulbactam (n=17)	5 (29.4)	12 (70.6)
Colistin-sulbactam (n=53)	19 (35.8)	34 (64.2)

Colistin alone or combined with sulbactam or carbapenem against *A. baumannii* in ventilator-associated pneumonia

Gul Ruhsar Yilmaz¹, Tamer Guven², Rahmet Guner², Zeliha Kocak Tufan², Seval Izdes³, Mehmet A. Tasyaran², Ziya Cibali Açıkgoz⁴

J Infect Dev Ctries 2015; 9(5):476-485.

Table 3. Clinical and microbiological response and mortality according to the combined antimicrobial agent

	None (n = 17) (%)	Carbapenem (n = 33) (%)	Sulbactam (n = 20) (%)	P ¹
Clinical response	13 (76.5)	21 (63.6)	11 (55.0)	0.35; 0.53
Microbiological Response	9 (52.9)	21 (63.6)	12 (60.0)	0.23; 0.16
General mortality on 28th day	7 (41.2)	16 (48.5)	14 (70.0)	0.53; 0.21
Nephrotoxicity	3/17 (17.6)	4/33 (12.1)	2/20 (10.0)	0.37; 0.08

¹The first p value represents colistin alone compared with colistin carbapenem combination and colistin sulbactam combination, and the second p value represents a colistin and carbapenem combination compared with a colistin and sulbactam combination.

- 70 VİP olgu
- %24.3 kolistin, %47.1 karbapenem+kolistin ve %28.6 kolistin+ sulbaktam tedavisi karşılaştırıldı
- Karbapenem kombinasyonunda; sulbaktam kombinasyonuna göre klinik iyileşme daha iyiydi (%63.6 & %55)
- Klinik –mikrobiyolojik iyileşme, mortalite, nefrotoksisite ve yatış süresinde grublar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Treatment of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Ventilator-Associated Pneumonia: Retrospective Comparison Between Intravenous Colistin and Intravenous Ampicillin–Sulbactam

Variable	Colistin group (n = 66)	Ampicillin–sulbactam group (n = 32)	P
Clinical cure, 7 d, n (%)	31 (47)	18 (56%)	0.39
Microbiological failure, 7 d, n (%)*	16/33 (48)	3/17 (18%)	0.03
Length of hospital stay (mean ± SD)	45.0 ± 24.6	45.3 ± 25.6	0.9
LOS after VAP diagnosis (mean ± SD)	30.2 ± 22.6	33.3 ± 25.1	0.44
Creatinine at EOT (mean ± SD)	1.5 ± 1.3	1.1 ± 1.1	0.076
Creatinine change from day 0 to EOT (mean ± SD)	+0.2 ± 1.0	−0.3 ± 1.1	0.021
CCT at EOT (mean ± SD)	92 ± 77	155 ± 97.5	0.016
CCT change from day 0 to EOT (mean ± SD)	−14.3 ± 48.5	+8.9 ± 70.9	0.182
30-day mortality, n (%)	17 (26)	3 (9)	0.07

- 98 VIP hasta; 66 hasta kolistin, 32 hasta Sulbaktam-Ampisilin tedavisi aldı
- Klinik iyileşme gruplar arasında anlamlı değil

Kısa tedavi süresi

- Direncin azaltılması
- Maliyetin azaltılması
- Yan etkilerin azaltılması

- Çok merkezli, randomize kontrollü çalışma
- 401 geç başlangıçlı VİP olgusu
- Aminoglikozid veya kinolon ile beta laktam kombinasyonu(8 gün veya 15 gün tedavi)
 - Mortalite
 - Mekanik ventilatörsüz gün
 - Organ yetmezliği olmayan gün sayısı
 - Uzamış yatış günü

Grublar arasında fark saptanmadı

Kısa süreli tedavide anlamlı antibiyotiksiz gün sayısı

Kısa süreli tedavide relaplarda daha çok nonfermentatifler (Pseudomonas)

JAMA 2003; 290:2588–2598.

Table 1. Main characteristics of randomized controlled trials comparing different durations of regimens for the treatment of ventilator-associated pneumonia (VAP)

Study/year (ref)	Study/design	Short-course regimen (type, duration)	Long-course regimen (type, duration)	Population (short, long)	Timing of outcome assessment (days)
Chastre <i>et al.</i> , 2003 [11]	Late-onset VAP double blind, multicenter, France	Combination of at least an aminoglycoside or a fluoroquinolone and a broad-spectrum β -lactam; 8 days	Combination of at least an aminoglycoside or a fluoroquinolone and a broad-spectrum β -lactam; 15 days	401 (197, 204)	28
Fekih Hassen <i>et al.</i> , 2012 [12]	Mixed VAP open, single center, Tunisia	Empirical treatment based on nosocomial flora, type of VAP onset, and other risk factors and subsequent adaptation to antibiograms; 7 days	Empirical treatment based on nosocomial flora, type of VAP onset, and other risk factors and subsequent adaptation to antibiograms; 10 days	30 (14, 16)	28
Kollef <i>et al.</i> , 2012 [13]	Late-onset VAP double blind, multicenter, international	Daripenem 1 g q8h as a 4-h infusion; 7 days	Imipenem-cilastatin 1 g q8h as a 1-h infusion; 10 days	227 (115, 112)	28
Capellier <i>et al.</i> , 2012 [14]	Early-onset VAP open, multicenter, France	β -lactams combined with an aminoglycoside for the first 5 days; 8 days	β -lactams combined with an aminoglycoside for the first 5 days; 15 days	225 (116, 109)	21

- Mortalite
- relaps
- Mekanik ventilatörsüz gün
- Organ yetmezliği olmayan gün sayısı
- Uzamış yatış günü
- CPIS
- Klinik iyileşme grublar arasında fark yoktu.

VIP Önlenmesi-Hedefler

- Kontamine alet kullanımının önlenmesi
- Solunum-sindirim yolunun kolonizasyonunun önlenmesi
- Sekresyonların aspirasyonunun önlenmesi

VİP-İnfeksiyon Kontrolü

- Genel önlemler (Hijyen,izolasyon, multidisipliner çalışma,enteral beslenme, cihazların temizliği)
- Aspirasyonun önlenmesi
 - Yatak başının yükseltilmesi
 - Subglottik sekresyonların drenajı
 - Ventilatör devrelerinin gerekmedikçe değiştirilmemesi
 - Endotrakeal cuff basıncının kontrolü
- Dekontaminasyon
 - Oral kavite bakımı(Klorheksidin)
 - Selektif GIS dekontaminasyonu
 - Gümüş kaplı endotrakeal tüp
- Erken ekstübasyon
 - Sedasyon kontrolü

ATS/IDSA Önerileri-2005

- Subglottik sekresyon aspirasyonu
- Yarı-oturur pozisyon
- Stres ülser profilaksisi
- Enteral beslenme
- Enfeksiyon kontrolü
- Entübasyon ve reentübasyondan kaçınma
- İnvazif olmayan mekanik ventilasyon

Endotrakeal tüp bakımı

- Cuff basıncı kontrolü (20-30cm H₂O)
- Oral entübasyon tercih edilmeli
- Sürekli veya aralıklı subglottik aspirasyon
- MV devreleri endikasyon olmadıkça değiştirilmemeli

Oral sekresyonların aspirasyonu

- Her 2 saatte bir yapılmalı
- Pozisyon değiştirilmeden ve mobilize edilmeden önce yapılmalı

Önlem Demeti(IHI-Bundle)

- Kanıta dayalı, hastalıkta uygulandığında tek başına uygulamaya göre birlikte uygulandığında daha iyi sonuçlar alınan önlemler grubu

IHI- VIP önleme demeti (Bundle)

- VIP
 - DVT proflaksisi
 - Peptik ülser proflaksisi
 - Yatak başı yükseltilmesi 30-45°
 - Günlük sedasyon kontrolü
 - Günlük spontan solunum kontrolü

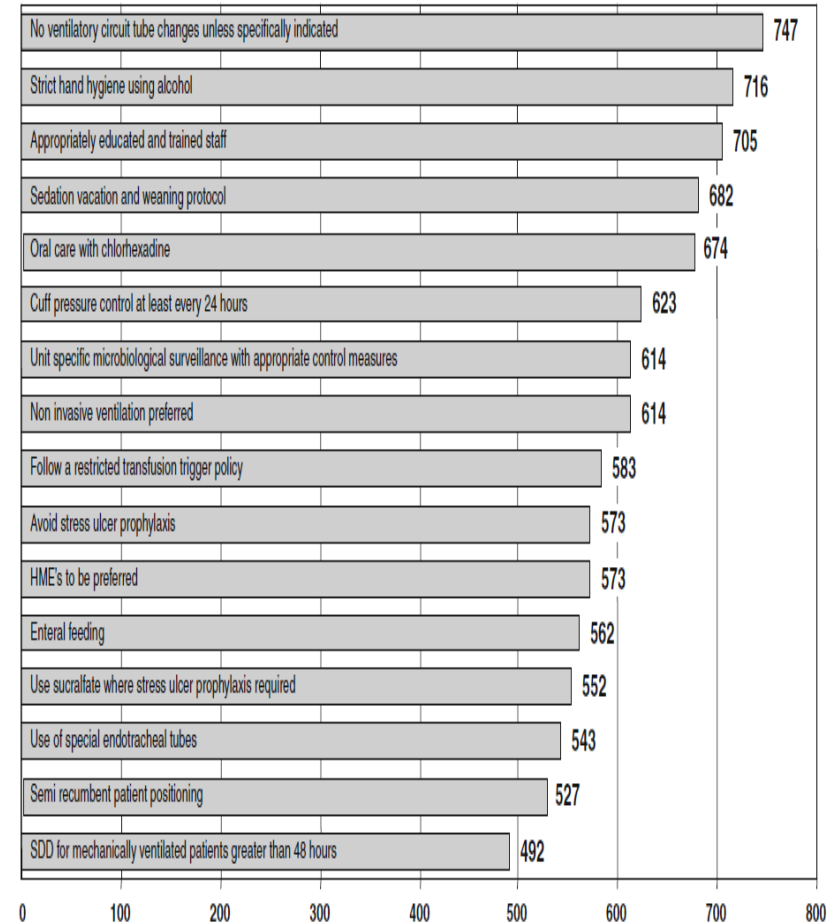


Jordi Rello
 Hartmut Lode
 Giuseppe Cornaglia
 Robert Masteron
 The VAP Care Bundle Contributors

A European care bundle for prevention of ventilator-associated pneumonia

Table 1 Weighting of the criteria used to assess the applicability of VAP interventions for inclusion in the care bundle

Criterion	Mean weighting score
<i>Ease of implementation within a care bundle package</i>	18
How easy it will be to implement the element of the care bundle?	
<i>Clinical effectiveness against VAP and the likely benefit</i>	16
Is there evidence that the intervention is clinically effective in its impact upon VAP?	
How big a benefit does the intervention produce?	
<i>Strength of clinical evidence concerning the intervention</i>	15
How good is the evidence that demonstrates the benefit of the intervention?	
Is all the evidence of the same standard? Are the study results relevant across the range of health systems?	
<i>Consistency of findings from different studies</i>	9
Are the findings of these studies consistent? Do the studies demonstrating benefit come from a range of health systems?	
<i>Generalisability to different health care systems and settings</i>	9
Is the recommendation acceptable across different health care systems?	
<i>Volume of clinical evidence supporting the intervention</i>	8
How many studies are available to show that benefit exists from the recommendation?	
Do the studies demonstrating benefit come from a range of health systems?	
<i>Cost effectiveness of the intervention</i>	7
Is the intervention cost effective? How cost effective is the intervention across the different health care systems?	
<i>Coverage in all VAP patients</i>	5
Is the benefit uniform across the complete VAP group of patients?	
<i>Impact on the health care system as a whole</i>	3
Think about the impact (positive or negative) on other services, e.g. will this intervention increase/decrease work load for other services (can this other part of the service deliver?), e.g. laboratories/imaging	



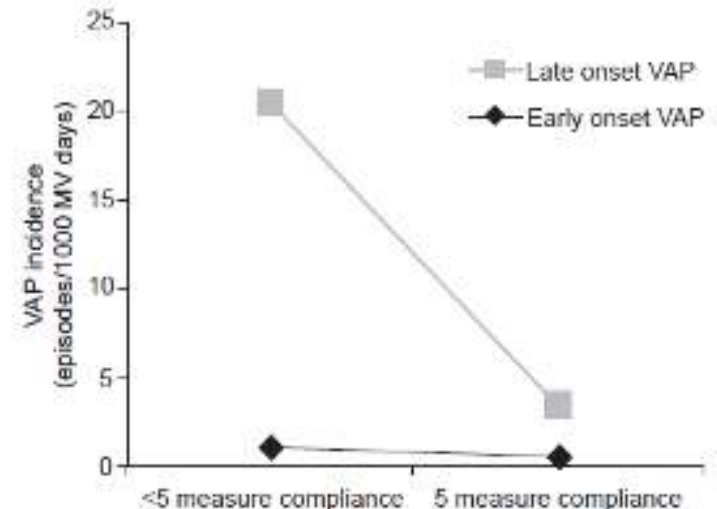
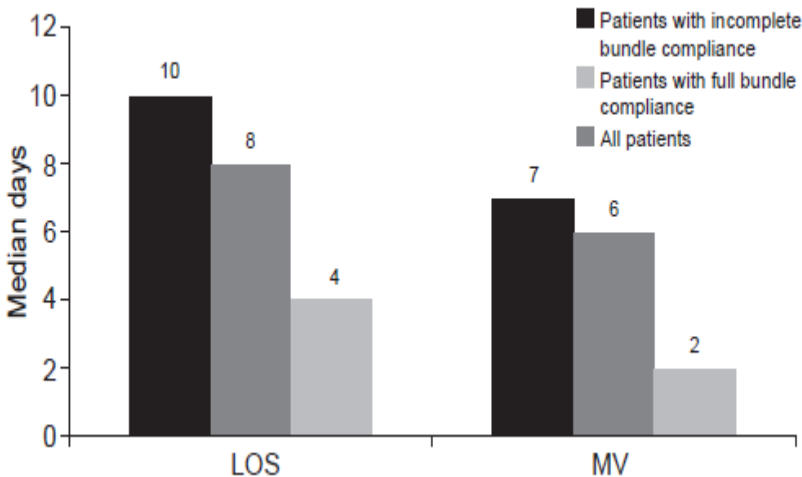
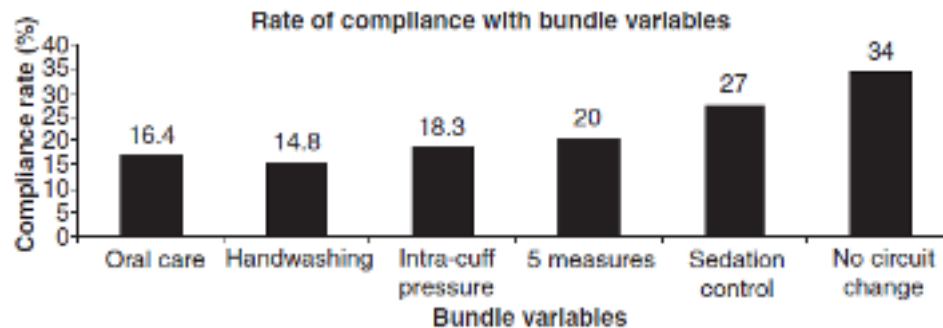
Önleme demetleri (Bundle)

- İspanyadan 5 erişkin YBÜ, çok merkezli kohort çalışma
- 149 hasta , 885 uygulama
- 5 önlem prosedürü
 - El hijyeni
 - Ağız bakımı (%0.12 klorheksidin)
 - Sedasyon kontrolü
 - Intracuff basınç kontrolü
 - Ventilatör devrelerin değişiminden kaçınma

- Tüm önlemlere uyum < %30
- VİP insidansı %15.5 ten %11.7'ye düştü (p<0.05)
- VİP hızı 12.9/ 1000 ventilatör gününden 9.2'ye düştü(p<0.05)

A care bundle approach for prevention of ventilator-associated pneumonia

Clin Microbiol Infect 2013; **19**: 363–369



Major article

The impact of implementing multifaceted interventions on the prevention of ventilator-associated pneumonia

- 2008-2013 prospektif izlem
- 7 önleme uygulaması
- VİP epizodu 144 den 14 'e düştü($p < 0.0001$)
- VİP hızı 8.6/1000 ventilatör günü iken 2.0' a geriledi($p < 0.0001$)

Outcomes before and after implementation of the VAP prevention team

	Pre-VAP team, 2008-2010	VAP team, 2011-2013	P value
Patients receiving MV, n	2212	1453	
Events monitored, n	2532	6553	
Bundle compliance, %	90.7	94.1	<.0001
VAP episodes, n	144	14	<.0001
VAP rate, per 1000 ventilator-days	8.6	2.0	<.0001
ICU LOS, d, mean \pm SD	8.5 \pm 9.7	9.8 \pm 11.9	<.0001
MV duration, d, mean \pm SD	6.8 \pm 9.0	6.9 \pm 14.1	.78
Tracheotomy, n (%)	429 (19.4)	245 (16.9)	.0008
ICU mortality, n (%)	634 (28.7)	523 (36.0)	.0009
Hospital mortality, n (%)	988 (34.3)	865 (42.6)	<.0001
Predicted mortality rate, mean \pm SD			
APACHE II	0.4 \pm 0.29	0.45 \pm 0.28	<.0001
MPM ₀ II	0.33 \pm 0.29	0.35 \pm 0.30	.05
MPM ₂₄ II	0.32 \pm 0.30	0.42 \pm 0.31	<.001

MPM₀ II, Mortality Probability Model at admission; MPM₂₄ II, Mortality Probability Model at 24 hours.

- VAP surveillance program
- VAP care bundle
- WHO hand hygiene program
- Alcohol gel dispenser

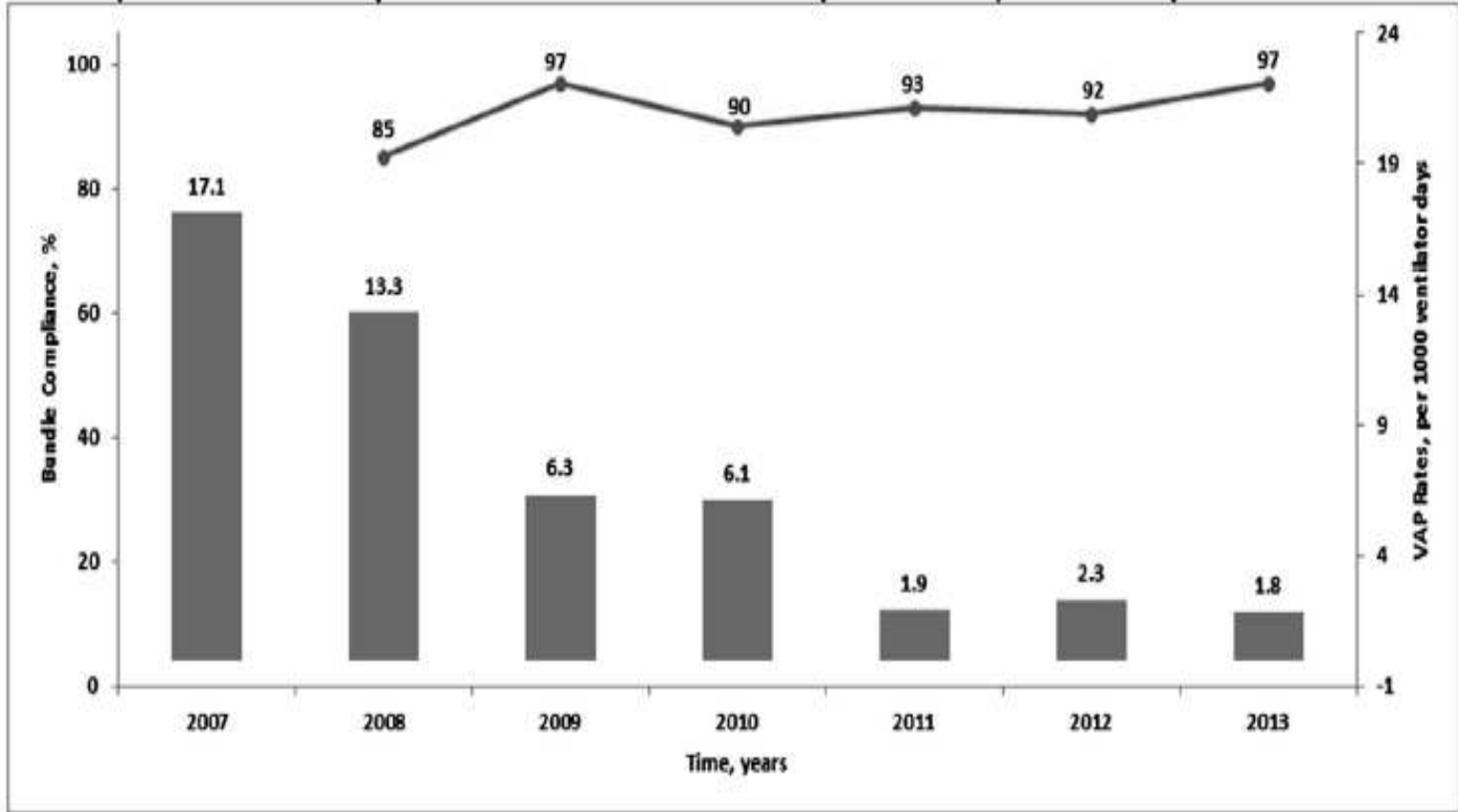
- VAP prevention team initiated
- IHI collaboration program
- Critical care safety team – audits of Physician’s practices
- Sedation vacation protocol
- ET cuff pressure monitoring added to care bundle
- New oral care protocol

- Sub-glottic suction ET to care bundle
- Contact isolation for all patients
- Report of individual ICU physician’s bundle compliance

- Sub-glottic suction tracheostomy

VAP rate reporting
Staff education

Bundle compliance reporting



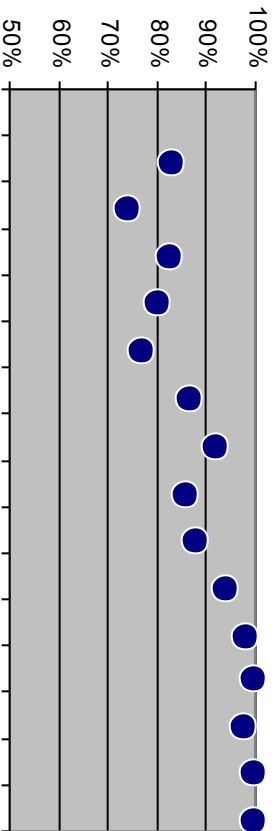
Demetler ve Alet Kullanım Etkisi

- Dahili YBÜ, Kapalı, 20 yataklı, ABD
- 2005-2007
- SVK demeti-2005
- Üriner kateter demeti-2005
- Ventilatör demeti(6 komponent)-2006

Vanketram S et al. J Crit Care

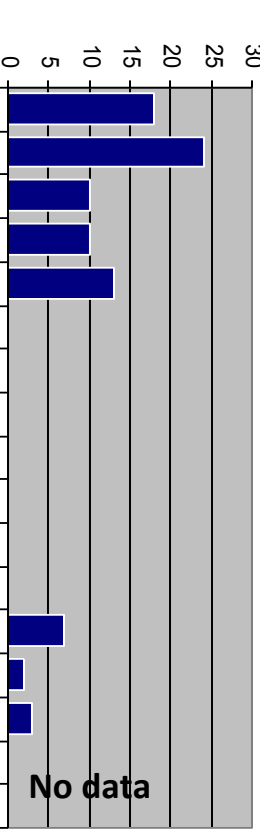
2010

Ventilator Bundle Compliance



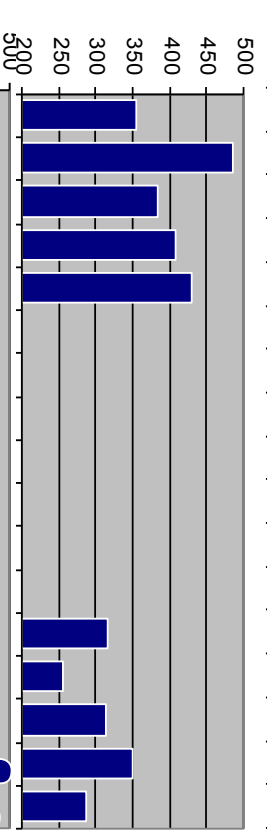
Better

VAP Cases
(Three-ICU Sample)



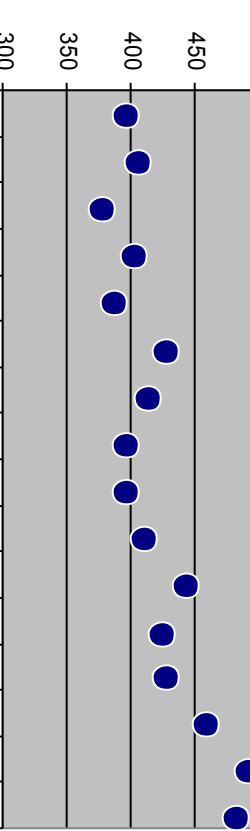
Better

Ventilator Days
(Three-ICU Sample)



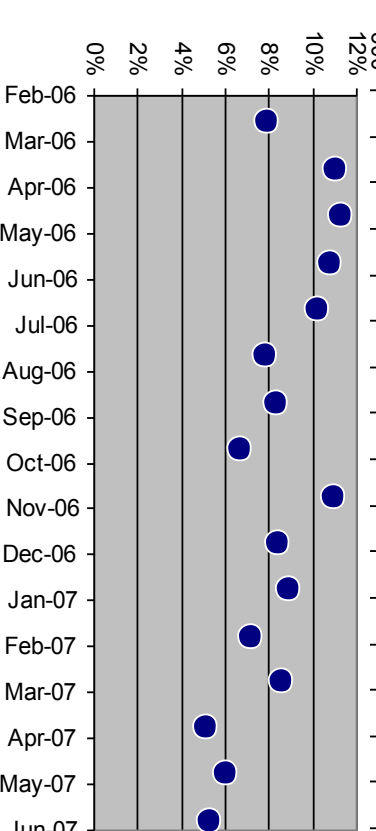
Better

Number of ICU Patients
(ICU Throughput)



Better

Long-Stay ICU Patients
(% of patients with ICU LOS > 10 days)



Better

SONUÇ

- Hasta özellikleri tanıyı zorlaştırıyor
- VİO objektif verilere dayalı ,sürveyans için önerilmektedir
- Erken uygun antimikrobiyal tedavi etkin
- Çoklu ilaç dirençli patojen açısından hasta iyi değerlendirilmeli (Kişiselleştirme)
- Çoklu ilaç dirençli patojenlerin infeksiyonunda kısa süreli tedavilerden kaçınılmalı
- Kolistin direncine engel olmak için kombinasyon tedavileri tercih edilmeli
- İnfeksiyonun kontrolünde önlem demetleri etkin



DİKKATİNİZ İÇİN TEŞEKKÜRLER