

STRATEGI DE-ESKALASI PADA PNEUMONIA

Novita Andayani

Abstrak. De-eskalasi antibiotik merupakan cara pengobatan pneumonia yakni pemberian antibiotik awal berspektrum luas dengan probabilitas tinggi mencakup semua patogen yang mungkin kemudian dalam waktu 48-72 jam dilanjutkan dengan pengalihan antibiotik spektrum sempit berdasarkan data mikrobiologi yang dapat mencakup semua kuman penyebab (patogen kausatif). Peran penting pada de-eskalasi adalah pada proses pengambilan keputusan dengan memilih terapi spektrum luas secara empiris dan kebijakan menghentikan terapi antibiotik bila hasil kultur sputum mikroorganisme sudah negatif dan terdapat tanda-tanda awal penyembuhan. Tujuan utama dari de-eskalasi adalah berusaha mengganti rejimen terapi empiris kombinasi menjadi rejimen monoterapi untuk mencegah resistensi selama pengobatan.

(JKS 2012; 3: 172-179)

Kata kunci : De-eskalasi antibiotik, pneumonia

Abstract. Antibiotic de-escalation is a way of treating pneumonia by giving broad spectrum antibiotic followed by specific antibiotic after 48-72 hours based on the microbiology data which include every micro organism associated. The important part of de-escalation is the decision of choosing broad spectrum therapy empirically and the decision to stop the antibiotic therapy if the result of sputum culture is negative and the signs of healing start to appear. The main purpose of de-escalation is to try to change the regiment of empirical combination therapy to a single therapy to prevent recystention during medication. (JKS 2012; 3: 172-179)

Key words : Antibiotic de-escalation, pneumonia

Pendahuluan

Pneumonia merupakan masalah kesehatan serius dan sering menimbulkan kematian di seluruh dunia baik di negara berkembang maupun negara maju. Dari data statistik kesehatan 2001, influenza dan pneumonia merupakan penyebab kematian nomor enam di Indonesia. Laporan World Health Organization (WHO) pada tahun 1999 menyebutkan bahwa penyebab kematian tertinggi akibat penyakit infeksi di dunia adalah infeksi saluran napas akut termasuk pneumonia.¹ Cara invasif untuk menemukan penyebab pneumonia di Amerika hanya ditemukan 50% sehingga diperlukan pengobatan awal pneumonia dengan pemberian antibiotik secara empiris.²

Akhir-akhir ini terdapat kemajuan dalam penatalaksanaan pneumonia, perawatan dan tindakan pencegahan akan tetapi ventilator-associated pneumonia (VAP), hospital acquired pneumonia nosokomial (HAP) dan health-care associated

pneumonia (HCAP) masih menjadi penyebab angka kematian yang tinggi di rumah sakit. Diperlukan penanganan dan penatalaksanaan yang tepat pada pneumonia sesuai dengan panduan penanganan yang direkomendasikan oleh American Thoracic Society- Infectious Diseases Society of America (ATS-IDSA) tahun 2005 dan kelompok kerja pneumonia nosokomial Asia tahun 2008 yang disesuaikan dengan data mikrobiologi lokal. Rekomendasi terapi dipusatkan pada pemilihan antibiotik dan derajat penyakit pasien.²

Konsep strategi terapi saat ini adalah terapi secara de-eskalasi pada pasien pneumoni berat seperti HAP, VAP dan HCAP. Konsep tersebut digunakan untuk menghindari terjadinya peningkatan angka mortalitas dan morbiditas. Sebelumnya dikenal strategi terapi eskalasi yakni penatalaksanaan pneumonia berat seperti VAP dengan memulai terapi pada satu jenis antibiotik misalnya sefalosporin generasi ketiga selanjutnya ditingkatkan terapi dengan pemberian antibiotik lain yang memiliki spektrum lebih luas misalnya

Novita Andayani adalah Dosen Bagian Pulmonologi Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala/RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh

golongan fluorokuinolon atau karbapenem bila pemeriksaan mikrobiologi menunjukkan resistensi kuman terhadap antibiotik sebelumnya dan bila kondisi klinis pasien memburuk. Saat ini untuk mencegah terjadinya resistensi, menurunkan mortalitas, mencegah disfungsi organ dan mempersingkat lama perawatan di rumah sakit dan menghemat biaya perawatan maka strategi de-eskalasi lebih dianjurkan daripada strategi eskalasi khususnya pada pasien pneumonia berat dan perawatan di *Intensive Care Unit* (ICU).³⁻⁶

Definisi Strategi De-eskalasi

De-eskalasi antibiotik merupakan cara pengobatan pneumonia dengan dua ciri penting yakni pemberian antibiotik awal berspektrum luas dengan probabilitas tinggi mencakup semua patogen yang mungkin kemudian dalam waktu 48-72 jam dilanjutkan dengan pengalihan antibiotik spektrum sempit berdasarkan data mikrobiologi yang dapat mencakup semua kuman penyebab (patogen kausatif).⁷ Peran penting pada de-eskalasi adalah pada proses pengambilan keputusan dengan memilih terapi spektrum luas secara empiris dan kebijakan menghentikan terapi antibiotik bila hasil kultur sputum mikroorganisme sudah negatif dan terdapat tanda-tanda awal penyembuhan.⁸ De-eskalasi antibiotik juga dapat diartikan sebagai strategi dalam menyelaraskan kebutuhan pemakaian terapi antibiotik awal yang adekuat pada pasien risiko tinggi dengan menghindari penggunaan antibiotik yang tidak perlu sehingga mencetuskan terjadinya resistensi.⁹

Tujuan Strategi De-eskalasi pada Pneumonia

Penatalaksanaan pasien VAP, HAP dan HCAP memerlukan strategi de-eskalasi untuk penatalaksanaan yang jelas. Tujuan pertama yaitu dengan memulai pengobatan antibiotik spektrum luas secara empiris dan memilih antibiotik yang bisa mencakup kuman penyebab. Tujuan kedua yakni dengan pembuktian diagnosis pneumonia,

menghindari pemakaian antibiotik jika diagnosis pneumonia telah disingkirkan, membatasi pemakaian antibiotik dengan potensi aktifitas yang tinggi serta melakukan de-eskalasi pengobatan atau menyempitkan spektrum antibiotik dari spektrum luas. Tujuan tersebut berguna untuk meminimalkan terjadinya resistensi antibiotik, mendapatkan terapi optimal serta menghemat biaya perawatan. Menurut *guideline* ATS-IDSA pasien dengan faktor risiko terhadap kuman *multi drug-resistant* (MDR) disarankan untuk mendapatkan pengobatan antibiotik kombinasi.²

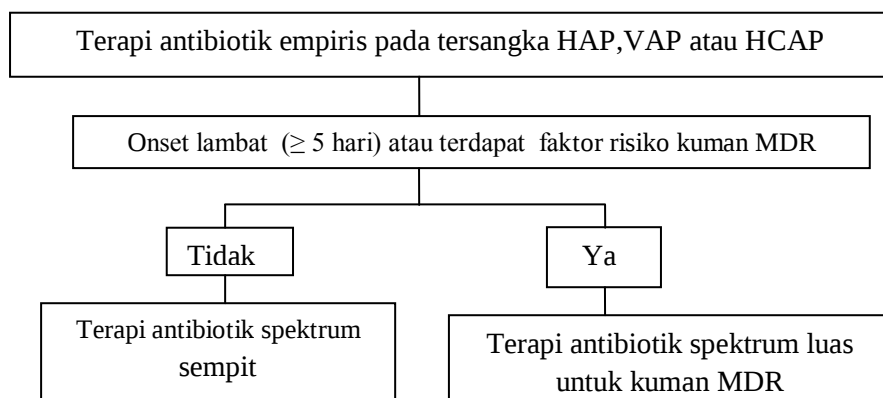
Pengobatan Antibiotik Spektrum Luas Secara Empiris

Tujuan de-eskalasi antibiotik yang telah disebutkan di atas agar dapat meminimalkan resistensi kuman terhadap antibiotik dan menurunkan biaya pengobatan. Prinsip kerja de-eskalasi adalah memilih paduan pengobatan terbaik untuk pasien pneumonia seperti HAP, VAP dan HCAP yakni dengan terapi antibiotik spektrum luas yang bisa mencakup seluruh penyebab kuman patogen. Pemberian antibiotik spektrum luas tersebut mampu dan efektif melawan kuman gram negatif dan gram positif serta harus segera diberikan jika terdapat tanda-tanda infeksi. Hal ini dilakukan untuk mencegah tingginya angka kematian, mencegah disfungsi organ dan menurunkan angka perawatan di rumah sakit karena penanganan awal yang tidak adekuat. Pemberian antibiotik spektrum luas tersebut juga harus memperhitungkan data mikrobiologi dan pola resistensi setempat.¹⁰ Pemberian antibiotik secara empiris juga diberikan bila didapatkan faktor risiko terhadap kuman MDR karena hampir semua pasien dengan HAP, VAP dan HCAP mempunyai faktor risiko terhadap kuman MDR. Pada gambar 1 dijelaskan secara skematis algoritma strategi diagnosis dan penatalaksanaan secara empiris dan tepat untuk memulai pengobatan pada pasien tersangka VAP, HAP dan HCAP. Onset waktu pada HAP, VAP dan HCAP telah

digunakan untuk mengklasifikasikan pasien berdasarkan onset dini dan onset lambat berdasarkan kapan dimulainya infeksi yang dihitung pada 4 hari pertama perawatan.²

Beberapa pasien dengan riwayat perawatan rumah sakit sebelumnya atau mempunyai riwayat fasilitas perawatan kesehatan di rumah (nursing home) diklasifikasikan dengan risiko tinggi terhadap kemungkinan kuman MDR. Penyebab terjadinya risiko kuman MDR dengan kriteria tersebut kemungkinan besar disebabkan pemberian

terapi empiris sebelumnya yang kurang tepat sehingga antibiotik tersebut tidak mampu melakukan aktivitas *in vitro* (penetrasi obat) melawan mikroorganisme penyebab pneumonia. Menurut Alvarez-lerma¹⁰ dari 490 kasus pneumonia di ICU terdapat 214 (43,7%) kasus diantaranya yang membutuhkan penggantian rejimen antibiotik disebabkan resistensi kuman terhadap antibiotik dan sekitar 62,1% disebabkan kurang baiknya respons klinis terhadap pengobatan.²



Gambar 1 Algoritma pemberian terapi antibiotik pada HAP, VAP dan HCAP²

Prinsip strategi de-eskalasi yaitu strategi dengan cara pemberian antibiotik secara adekuat (poten) sejak awal terapi kepada pasien yang memiliki faktor risiko tinggi dengan menghindari penggunaan antibiotik kurang tepat. Antibiotik yang tidak adekuat dan kurang tepat dapat memicu timbulnya resistensi. Strategi de-eskalasi lainnya adalah dengan memperpendek durasi pemberian antibiotik spektrum luas, menyederhanakan terapi menjadi spektrum yang lebih sempit dan menghentikan antibiotik bila hasil kultur kuman negatif serta terjadi perbaikan klinis. Strategi tersebut dilakukan dengan memberikan terapi awal tidak lebih dari 4 jam sejak pasien dirawat di ICU dengan antibiotik berspektrum luas dengan dosis tinggi berdasarkan pola kuman mikrobiologi setempat untuk menurunkan mortalitas, mencegah disfungsi organ dan mempersingkat lama perawatan di rumah sakit serta mengoptimalkan terapi de-eskalasi untuk meminimalkan resistensi dan menghemat biaya pengobatan.^{2,11}

Pemberian Antibiotik Secara Tepat dan Dosis Adekuat

Kesembuhan pasien HAP dapat dicapai dengan pemberian antibiotik kombinasi yang tepat dan kuman penyebabnya masih sensitif dengan antibiotik tersebut serta pemberian terapi antibiotik yang adekuat. Terapi antibiotik yang tepat dan adekuat dalam arti tepat dosis (dosis optimal), obat dapat mencapai ke lokasi infeksi/penetrasi ke jaringan untuk menyembuhkan infeksi, cara pemberian antibiotik yang benar baik secara intravena atau oral serta terapi antibiotik secara kombinasi jika memungkinkan. Pemberian riwayat terapi antibiotik yang tepat merupakan salah satu syarat keberhasilan penatalaksanaan pneumonia berat. Penentuan antibiotik tersebut harus didasarkan atas pengetahuan tentang mikroorganisme yang ada, pola resistensi kuman di lokasi setempat, pemilihan jenis obat berdasarkan pertimbangan rasional.^{4,5} Pemberian antibiotik adekuat sejak awal dapat meningkatkan angka ketahanan hidup

pasien tersebut pada saat data mikrobiologi belum tersedia dan sebaliknya pemberian antibiotik yang tidak adekuat dapat menyebabkan kegagalan terapi akibat timbulnya resistensi kuman terhadap obat. Terapi empiris yang adekuat adalah jika satu atau lebih antibiotik yang digunakan masih sensitif terhadap kuman penyebab dan jika pemberian obat berdasarkan pola kuman setempat.^{4,5}

Penanganan VAP, HAP dan HCAP diperlukan dosis antibiotik yang mempunyai efikasi yang tinggi dan dosis tersebut diberikan pada pasien dengan fungsi ginjal yang masih baik, dosis antibiotik pada pasien HAP, VAP dan HCAP dapat dilihat pada tabel 2.^{2,13} Konsep terapi de-eskalasi telah muncul sebagai strategi untuk menangani infeksi bakteri yang serius seperti HAP dan VAP. Terapi antibiotik awal yang tidak adekuat dan lambat dalam memberikan terapi merupakan faktor risiko kematian pada HAP dan VAP. Pilihan memulai pengobatan dini harus berdasarkan faktor risiko kuman yang spesifik. Terapi antibiotik dapat diganti berdasarkan respons klinis pasien dalam 2 sampai 3 hari dan ditemukan hasil kultur semikuantitatif dari sekret saluran napas bawah. Terapi yang tepat dan adekuat sejak awal merupakan faktor penting pada kesembuhan pasien.²

Farmakodinamik antibiotik spesifik harus dipertimbangkan untuk menyeleksi dosis obat yang adekuat. Hal ini disebabkan ada beberapa antibiotik yang tidak dapat bekerja baik ke lokasi infeksi dan tidak mencapai konsentrasi tinggi. Hampir semua antibiotik β -laktam mempunyai konsentrasi serum di paru hanya mencapai kurang dari 50% sedangkan fluorokuinolon dan linezolid dapat melampaui konsentrasi serum di sekret bronkial. Mekanisme aksi obat tertentu dapat mempengaruhi dosis obat, efikasi dan toksisiti. Beberapa antibiotik adalah bakterisid dan ada juga bakteriostatik. Antibiotik yang bekerja secara bakterisid adalah golongan aminoglikosida dan golongan kuinolon

yang dapat membunuh kuman lebih cepat pada *consentration-dependent killing* yang tinggi. Konsentrasi antibiotik yang subletal dapat mencetuskan terjadinya resistensi obat. Optimalisasi terapi antibiotik berdasarkan prinsip farmakokinetik dan farmakodinamik berperan dalam mengurangi kejadian resistensi antibiotik. Durasi pemberian obat tergantung pada konsentrasi obat antibiotik yang tetap berada di atas garis *minimal inhibitor concentration* (MIC) ($T > MIC$) yang bisa membunuh kuman seperti pada antibiotik β -laktam, karbapenem, monobaktam, glikopeptida dan linezolid. Obat ini disebut *time dependent killing*, efek maksimal berada diantara 2-4 MIC dan aktivitas membunuh kuman terjadi jika $T > MIC$ lebih dari atau sama dengan 40%.¹⁴⁻¹⁶

Pemberian Terapi Kombinasi dan Monoterapi

Beberapa strategi telah disarankan dalam penggunaan antibiotik yang tidak perlu sebagai pemicu terjadinya resistensi kuman. Tujuan utama dari de-eskalasi adalah berusaha mengganti rejimen terapi empiris kombinasi menjadi rejimen monoterapi untuk mencegah resistensi selama pengobatan. Pada pedoman ATS-IDSA dikatakan bahwa pasien dengan faktor risiko untuk kuman MDR disarankan mendapatkan terapi awal dengan rejimen kombinasi, tujuannya untuk memberikan terapi sederhana yang bisa mencakup kuman tersangka MDR. Pemberian obat secara monoterapi pada kuman *P. aeruginosa* dan *Enterobacter spp* kemungkinan besar dapat menyebabkan resistensi obat misalnya diberikan hanya golongan sefalosporin generasi tiga.¹⁶

Terapi antibiotik spektrum luas yang diberikan harus ditambahkan terapi kombinasi yang bisa melawan kuman penyebab MDR. Gabungan terapi kombinasi harus antibiotik dari golongan yang berbeda untuk mencegah mekanisme terapeutik antagonis. Terapi kombinasi kuman gram negatif biasanya dari

golongan β -laktam, kuinolon atau aminoglikosida. Meskipun kombinasi golongan kuinolon lebih bagus penetrasinya dibandingkan aminoglikosida dan efek toksik ke ginjalnya lebih rendah akan tetapi angka kesembuhan dengan kombinasi obat dengan aminoglikosida lebih banyak terjadi.¹⁷

Pengobatan dengan monoterapi bisa digunakan pada pasien tanpa faktor risiko MDR. Pasien dengan HAP tanpa faktor risiko MDR kemungkinan besar respons dengan pengobatan monoterapi. Pasien dengan HAP ringan tanpa faktor risiko MDR biasanya respons dengan obat Ciprofloksasin sedang obat monoterapi yang efektif untuk HAP dan VAP tanpa factor risiko MDR atau nonpseudomonas yaitu Ciprofloksasin, Levofloksasin dosis tinggi (dosis 750 mg), Imipenem, Meropenem, Cefepim dan Piperaciline/Tazobactam. Terapi tunggal tidak direkomendasikan untuk pneumonia berat. Kombinasi minimal dua agen antibiotik lebih baik untuk mengurangi mortalitas dan resistensi pada pasien dengan pneumonia berat. Pemberian obat dengan monoterapi harus diberikan secara optimal. Terdapat empat kriteria terapi kombinasi antibiotik, pertama bila kombinasi tersebut memberikan sinergi, kedua apabila kuman masuk kategori berat dan belum diidentifikasi, ketiga, jika bisa dibuktikan kalau terapi kombinasi tersebut bisa menunda terjadinya resistensi dan keempat bila terjadi infeksi campuran bakteri gram positif, gram negatif dan anaerob. Bila kriteria ini dipenuhi dan diterapkan secara benar maka kecil kemungkinan terjadinya MDR.^{2,11,17}

De-eskalasi Antibiotik Menjadi Spektrum Sempit

Strategi de-eskalasi antibiotik ada beberapa tahap yaitu : diawali dengan pemberian antibiotik empiris spektrum luas dengan tujuan mencegah terjadinya terapi yang tidak adekuat dan kurang tepat, mengganti terapi dari spektrum luas menjadi spektrum sempit, mengurangi durasi pengobatan dan

menghentikan pengobatan berdasarkan respons klinis pasien dan hasil kultur mikrobiologi. De-eskalasi dapat dilakukan jika hasil kultur data mikrobiologi dan profil kuman telah keluar setelah beberapa hari yaitu sekitar 24-72 jam dengan memberikan rejimen antibiotik spektrum sempit atau malah menghentikan antibiotik jika perlu. Strategi ini harus aman dan tepat dalam mengubah terapi dari kombinasi menjadi monoterapi. Strategi ini harus berdasarkan data mikrobiologi sebelum diterapi. Hasil kultur negatif atau tidak ditemukan kuman dan respons klinis pasien menunjukkan perbaikan setelah 2-3 hari dengan pengobatan. Manfaat dari strategi ini yaitu dapat mengurangi masalah biaya, menurunkan angka mortalitas dan morbiditas yang disebabkan pemberian antibiotik yang tidak adekuat.^{8,11}

Terapi de-eskalasi dapat dilakukan pada pasien yang menunjukkan respons klinis perbaikan dan lebih difokuskan pada antibiotik tertentu serta bila tidak terdapat kuman seperti *P. aeruginosa* atau *Acinetobacter spp* pada pemeriksaan mikrobiologi dan hasil kultur mikroorganisme biakan spesimen masih sensitif terhadap antibiotik golongan yang lebih rendah. Singh dkk.² dikutip dari² menyatakan bahwa Ciprofloksasin sangat efektif pada sebagian besar kasus kuman *Enterobacteriaceae*, *H. influenza* dan *S. aureus*.²

Postantibiotik effect (PAE) yaitu efek obat yang masih tersisa untuk menekan pertumbuhan kuman meskipun kadar antibiotik dibawah MIC. Efek PAE yang lama bisa didapatkan pada pengobatan kuman gram negatif dengan kombinasi antibiotik β -laktam dan aminoglikosida. Pengobatan secara monoterapi melawan kuman gram negatif seperti *P. aeruginosa* tidak mempunyai efek PAE atau mempunyai efek yang singkat misalnya pada antibiotik monoterapi β -laktam kecuali jika pengobatan monoterapi golongan karbapenem seperti Imipenem atau Meropenem.²

Pemendekan Durasi Antibiotik

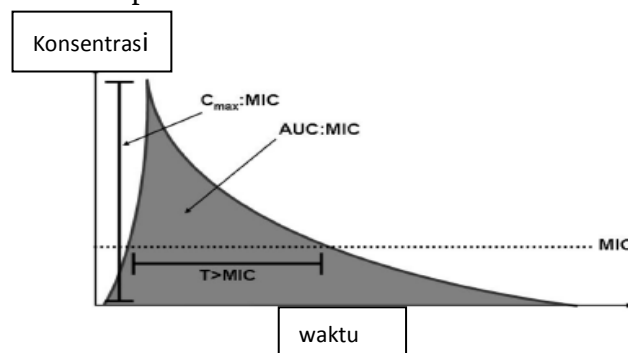
Pemendekan durasi atau waktu pemberian antibiotik dipersingkat dari terapi empiris spektrum luas melalui pendekatan de-eskalasi yang dapat menurunkan efek samping antibiotik dan mencegah risiko kuman terhadap kolonisasi serta tumbuhnya kuman yang resisten terhadap antibiotik akibat pemberian antibiotik yang terlalu lama. Pemberian antibiotik secara singkat berhubungan dengan rendahnya risiko terhadap resistensi antibiotik dibandingkan waktu pengobatan dengan rentang waktu 14-21 hari akan tetapi bila kuman penyebab bukan *P. aeruginosa* maka durasi pemberian antibiotik bisa dipersingkat menjadi 7-8 hari.¹⁷

Penelitian sebelumnya telah dilakukan tentang de-eskalasi dari terapi empiris antibiotik yang aman setelah 3 hari dengan respons yang sama, efek samping, angka mortalitas dan angka kekambuhan ketika dibandingkan dengan pasien yang tidak dilakukan de-eskalasi. Singh dkk.⁹ dikutip dari 9 menggunakan sistem skoring CPIS untuk mendiagnosis pasien tersangka VAP dan mendapat pengobatan antibiotik selama 3 hari, berbeda dengan sistem lama yaitu selama 10-21 hari. Pasien yang mendapat terapi singkat mempunyai respons klinis yang sama dengan pasien yang mendapat terapi lebih lama dengan angka kekambuhan dan resistensi antibiotik minimal.^{9,21}

Alih Terapi (switch therapy)

Masa perawatan di rumah sakit sebaiknya dipersingkat oleh karena dapat mengurangi resistensi antibiotik. Strategi tersebut dengan melakukan pengalihan terapi antibiotik

parenteral kepada antibiotik oral yang efektif pada pengobatan kasus infeksi yang serius. Dalam pelaksanaannya alih terapi dapat dilakukan dengan cara *step down* terapi, terapi sekuensial dan *switch over*. Terapi sekuensial adalah pengalihan obat dari intravena ke oral dengan prinsip kadar obat dalam serum mencukupi dan dipertahankan sehingga kadar obat yang dicapai intravena dan oral adalah sama seperti Doksisiklin, Linezolid dan golongan Kuinolon seperti Levofloksasin serta Moxifloksasin. Pengalihan terapi oral dihubungkan dengan penurunan kadar obat dalam serum dibandingkan terapi intravena dikenal dengan *step down* terapi misalnya Sefalosporin generasi III intravena menjadi Amoksisilin atau Eritromisin oral. Sedangkan istilah *switch over* adalah pengalihan jenis obat yang berbeda tetapi dengan kadar obat yang sama misalnya sefalosporin generasi III intravena menjadi siprofloksasin oral. Syarat sediaan oral tersebut harus mempunyai sifat farmakokinetik dan mampu mencapai organ target dengan kadar diatas MIC sehingga mampu mengeradikasi kuman penyebab infeksi. Salah satu kriteria farmakokinetik suatu antibiotik oral yang dapat digunakan untuk melakukan alih terapi adalah kesamaan potensi obat atau *area under the curve* (AUC) dengan sediaan intravena atau mendekati 100% namun hal terpenting adalah kemampuan obat mencapai target organ dengan kadar yang sama atau diatas MIC. Parameter farmakokinetik dan farmakodinamik untuk optimalisasi terapi antibiotik dapat dilihat pada gambar 2.^{22,23}



Gambar 2 Parameter farmakodinamik dan farmakokinetik²³

Beberapa keuntungan yang diperoleh dari alih terapi antibiotik ini antara lain adalah memberikan dan mengurangi komplikasi pemberian antibiotik intravena, meningkatkan kepatuhan pasien, mengurangi kejadian resistensi kuman penyebab infeksi paru terhadap antibiotik dan dapat menekan biaya perawatan. Pemilihan antibiotik untuk keperluan ini dapat dilakukan secara empiris dan sebaiknya berdasarkan pola resistensi kuman penyebab dan uji resistensi antibiotik yang datanya diperoleh secara lokal. Kearifan dokter untuk menentukan saat yang tepat untuk melakukan pengalihan terapi merupakan faktor penentu dalam pertimbangan farmakoekonomi pada pasien pneumonia.²²

Kesimpulan

1. Strategi de-eskalasi sebaiknya diawali dengan pengobatan antibiotik secara empiris dengan spektrum luas dengan mengetahui pola resistensi kuman setempat.
2. Pemberian antibiotik dengan tepat dan adekuat dapat mencegah kemungkinan terjadinya resistensi obat dan kematian.
3. Durasi antibiotik dipersingkat untuk menghindari efek samping obat dan resistensi terhadap obat dengan memperhitungkan jenis kuman yang ada.
4. Menyempitkan antibiotik dari spektrum luas ke spektrum sempit bila terdapat tanda-tanda perbaikan klinis dan hasil negatif pada pemeriksaan kultur mikrobiologis dan bila memungkinkan menghentikan pemberian antibiotik bila diagnosis pneumonia disingkirkan.
5. Melakukan pengalihan terapi untuk mempersingkat lama perawatan dan mencegah resistensi obat.
6. Strategi de-eskalasi merupakan strategi yang aman digunakan untuk mengobati pasien dengan pneumonia berat.

Daftar Pustaka

1. Song JH. Treatment recommendations of hospital-acquired pneumonia in Asian countries : first consensus report by the Asian HAP working group. *Am J Infect Control*. 2008. 36 : 83-92.
2. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005. 17 : 388-416.
3. Rea-Neto A. Youssef NCM. Tuche F. Brunkhorst F. Ranieri VM. Reinhart K. et. al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia. a systematic review of literature. *Crit Care Med*. 2008. 12 : 1186-97.
4. Niederman MS. Craven DE. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005. 171 : 388-416.
5. Chastre J. Fagon J. Ventilator-associated pneumonia: state of the art. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002. 165 : 867-93.
6. Tejerina E. Frutos-Vivar F. Restrepo MI. Anzueto A. Abroug F. Palizas F. et al. Incidence, risk factors, and outcome of ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care*. 2006. 21 : 56-65.
7. Lagamayo EN. Antimicrobial resistance in major pathogens of hospital-acquired pneumonia in Asian Countries. *Am J Infect Control*. 2008. 36 : 101-8.
8. Niederman MS. The Importance of de-escalating antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Respir and Crit Care Med*. 2006. 27 : 45-50.
9. Kollef MH. Optimizing antibiotic therapy in the Intensive Care Unit setting. *Crit Care Med*. 2001. 5 : 189-95.
10. Alvarez-Lerma F. Empiric broad-spectrum antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in the intensive care unit: a prospective observational study. *Crit Care Med*. 2006. 14 : 1-11.
11. Niederman MS. The Importance of de-escalating antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Respir Crit Care Med*. 2006. 27 : 45-20.

12. Hoffken G. Niederman MS. Nosocomial pneumonia the importance of a de-escalating strategy for antibiotic treatment of pneumonia in the ICU. *Chest*. 2002. 122 : 2183-96.
13. Wunderink RG. Rello J. Cammarata SK. Croos-Dabrera RV. Kollef MH. Linezolid vs vancomycin : analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest*. 2003. 124 : 1789-97.
14. Conte JE Jr. Golden JA. Kipps J. Zurlinden E. Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002. 46 : 1475-80.
15. American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults : diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies [consensus statement]. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996. 153 : 1711-25.
16. Kollef MH. The importance of antimicrobial resistance in hospital-acquires and ventilator-associated pneumonia. *Curr Anaest And Crit Care*. 2005. 16 : 209-19.
17. Paul M. Benuri-Silbiger I. Soares-Weiser K. Liebovici L. β -Lactam monotherapy versus β -lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients : systematic review and metaanalysis of randomised trials. *BMJ*. 2004. 18 : 301-11.
18. Fartoukh M. Maitre B. Honore S. Cerf C. Zahar JR. Brun-Buisson C. Diagnosing pneumonia during mechanical ventilation : the clinical pulmonary infection score revisited. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003. 168 : 173-9.
19. Porzecanski I. Bowton DL. Diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2006. 130 : 597-604.
20. Ewig E, Bauer T, Torres A. The pulmonary physician in critical care : nosocomial pneumonia. *Thorax*. 2002. 57 : 366-71.
21. Chambers RM. Wilson JW. Estes LL. Computer-based monitoring as a tool for antimicrobial de-escalation. 2008. 3 : 199-205.
22. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy and prevention. *Am J Respir Crit Care*. 2001. 163 : 1730-54.
23. Nicolau DP. Pharmacodynamic optimization of β -lactams in the patient care setting. *Crit Care Med*. 2008. 12 : 1-5.