
Toplumsal Kökenli Pnömoni ve KOAH'ın Akut İnfeksiyöz Alevlenmesinin Hastanede Klaritromisin ile Ardışık Tedavisi#

Enver YALNIZ*, Üfuk YILMAZ*, Gülay ÜTKANER*, Özlem YALNIZ*, Ünver KAMALI*, Osman KAFTAN**

* İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği,
** İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İZMİR

ÖZET

Bir antibiyotik önce intravenöz (IV), ardından oral yoldan verilmesine dayanan ardışık tedavinin birçok avantajları vardır. Bu çalışmada toplumsal kökenli pnömoni (TKP) ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)'nın akut infeksiyöz alevlenmesinde klaritromisin 3 gün IV (1000 mg/gün, 2 keredede) ve 7 gün oral (1000 mg/gün) verilerek, klaritromisinin etkinliği klinik iyileşmeye göre araştırılmıştır. Çalışmaya 31'i TKP ve 14'ü KOAH'ın akut infeksiyöz alevlenmesi olarak hastaneye yatan 45 olgu dahil edilmiştir. TKP ve KOAH'ın akut infeksiyöz alevlenmesindeki klinik iyileşme intravenöz (IV) tedaviden orale geçişten önceki dönemde ve tedavinin sonlandırıldığı günde değerlendirilmiştir. TKP'de, tedavinin 3. günündeki klinik iyileşme %90.3, tedavi sonrası klinik iyileşme %96.8 idi. KOAH'ın akut alevlenmesinde, tedavinin 3. gününde ve tedavi sonrası klinik iyileşme %92.9 idi. İlaça bağlı yan etkilerin çoğunun gastrointestinal sisteme ait olduğu ve IV formunda, 5 olguda (%11.1) ilacın verildiği damarda flebit geliştiği gözlenmiştir. Sonuç olarak, TKP ve KOAH'ın akut alevlenmesinde ardışık klaritromisin tedavisinin başarı oranının yüksek olduğu ve ilacın iyi tolere edildiği belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: TKP, KOAH'ın akut infeksiyöz alevlenmesi, klaritromisin, ardışık tedavi.

SUMMARY

Sequential Therapy with Clarithromycin in the Hospital Management of Community-Acquired Pneumonia and Acute Bacterial Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Sequential therapy, which based on giving an antibiotic parenteral firstly then switched to oral route, has many advantages. In this study, clarithromycin was given parenterally (500 mg/day) for 3 days and orally for 7 days (1 g/day) in community acquired pneumonia and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, effectiveness of clarithromycin was assessed according to clinical improvement. 31 with CAP and 14 with acute exacerbation of COPD, totally 45 cases who were interned in the hospital enrolled in this study. Clinical response in CAP and acute exacerbation of COPD was assessed just before changing from IV to oral therapy and when completed the therapy. In CAP, clinical response was 90.3% at the 3rd day, and 96.8% after completing the therapy. In acute exacerbation of COPD, clinical response was 92.9% at the 3rd day and in the completing of the therapy. Gastrointestinal system was the major organ system involved, accounting for the drug-related adverse effects. In the vessel, which was used to give the drug, thrombophlebitis developed in 5 cases (11.1%). As a result, sequential therapy with clarithromycin in CAP and acute exacerbation of COPD was successful and the drug was well tolerated.

Key Words: CAP, acute bacterial exacerbation of COPD, clarithromycin, sequential therapy.

XIII. Ulusal Antibiyotik ve Kemoterapi (Ankem) Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

Alt solunum yolu infeksiyonu bulunan olguların hastanelerdeki tedavisinde en büyük sorunlardan biri, olguların hangi antibiyotik tedavisinden yarar göreceğini hemen belirleyen hızlı tanı yöntemlerinin bulunmamasıdır. Gerçekte, sıklıkla patojen hiç izole edilememektedir. Dolayısıyla standart yaklaşım, ampirik antibiyotik tedavisidir.

Parenteral antibiyotik tedavisi genellikle ağır infeksiyon ya da altta yatan bir kronik hastalığı bulunanlar gibi komplike vakalara uygulanır. Bu hastaların intravenöz antibiyotik tedavisinin 7-10 günlük süresini dolduruncaya kadar hastanede kalmaları gereklidir.

Hastanede yatışın böyle uzamasının yüksek bir maliyete neden olduğu farkedilerek, Avrupa'da ve daha azda olsa Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'ndeki çeşitli merkezlerde, nispeten kısa (2-3 gün kadar) bir intravenöz antibiyotik tedavisinden sonra oral tedavi uygulaması benimsenmeye başlanmıştır. Bu yaklaşım "ardışık tedavi" olarak adlandırılmıştır (1,2).

Alt solunum yolu infeksiyonunda ardışık tedavi için çok sayıda seçenek bulunmaktadır (3). Literatürde bildirilen birçok kombinasyonlardan, eritromisin dışında makrolid grubu diğer antibiyotiklerin kullanıldığı çalışma yoktur (3).

Alt solunum yolu infeksiyonlarına en sık neden olan patojenlere karşı makrolid grubu antibiyotikler geniş bir spektruma sahiptir (4). Klaritromisin yeni bir makrolid jenerasyonudur. Bu patojenlere karşı in vitro ve in vivo aktivitesi çok yüksek ve akciğer dokusundaki konsantrasyonu plazma konsantrasyonuna göre 30 kez daha fazladır (5). Bunun için, bu çalışmada, hastaneye yatma endikasyonu olan TKP ve KOAH'ın akut infeksiyöz alevlenmesinin tedavisinde ideal bir ajan olan klaritromisin kullanılmıştır.

Bu çalışmanın amacı TKP ve KOAH'ın akut infeksiyöz alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatan olgularda ardışık olarak uygulanan klaritromisinin tedavi etkinliğini araştırmaktır.

MATERYAL ve METOD

Hasta Seçimi

Çalışma Aralık 1996 ve Temmuz 1997 tarihleri arasında kliniğimizde prospektif olarak yapıl-

mıştır. Onaltı yaşından büyük, TKP ve KOAH'ın akut infeksiyöz alevlenmesi tanısı alan ve hastaneye yatırılan olgular sırası ile çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışma için hastanemiz etik kurulundan izin alınmıştır.

TKP ve KOAH'ın akut infeksiyöz alevlenmesi tanıları için aşağıdaki kriterler göz önüne alınmıştır.

Toplumsal Kökenli Pnömoni Tanısı (6,7)

- Tedavi öncesi çekilen göğüs radyogramında görülen pnömoni ile uyumlu yeni infiltrasyonlar,
- Ateş, öksürük, balgam çıkarma, dispne ve plöritik tipte ağrı,
- Pnömoni ile uyumlu dinleme bulguları (ral),
- > 37.5°C ateş, > 12.000 lökosit,
- Tedavi öncesi bronkopulmoner sekresyonlarda pozitif bakteriyel kültür ile konulmuştur.

Çalışmaya alınan tüm TKP'li olgular hastaneye yatırılma kriterleri taşıyordu (8).

KOAH'ın Akut İnfeksiyöz Alevlenmesinin Tanısı (9,10)

- KOAH öyküsünün olması,
- Akciğerlerde konsolidasyon kanıtı olmaksızın oskültasyonda anormal akciğer sesleri (örneğin: ral, ronküs veya wheezing),
- Belirti veya bulgular aşağıdakilerden en az birini kapsamalı:
 - Öksürük artması,
 - Balgam miktarının artması,
 - Balgam rengi veya içeriğinin değişmesi,
 - Göğüs konforsuzluğunun ve konjesyonunun artması,
 - Dispne artış, ateş veya siyanoz gelişimi.
- Balgam boyama veya kültürde bir bakteriyel patojenin gösterilmesi ile konulmuştur.

KOAH'lı olgular akut infeksiyöz alevlenme ve solunum yetmezliği nedeniyle hastaneye yatırılmışlardı.

Çalışmadan Çıkarma Kriterleri (6,7);

- Klaritromisine hipersensitivite reaksiyonu gelişmesi,
- Ciddi böbrek yetersizliği (serum kreatinin > 2 mg/dL),
- Karaciğer yetersizliği (transaminaz düzeyi normalin üst limitinin 2 katı),
- Hamile veya emziren kadınlar,
- Tedaviye başlamadan önceki 3 gün içinde sistemik antibiyotik kullanım öyküsü olması,
- Tedavi öncesi radyolojik olarak aktif akciğer tüberkülozu, akciğer kanseri, bronşiektazi, pulmoner emboli ve konjestif kalp yetmezliği bulunmasıdır.

Klaritromisin 3 gün süre ile IV (klaritromisin 500 mg %5 dekstroz 500 mL içinde, 60 dakikada, günde 2 kez) ve devamında 7 gün süreyle oral (klaritromisin 500 mg tab, günde 2 kez) olarak verilmiştir.

Tedavi öncesi tam hikaye, fizik muayene ve göğüs radyogramı her olguya yapıldı. Öksürük ve dispne semptomları yok, hafif, orta veya ciddi diye derecelendirildi. Ateş, siyanoz, raller ve ronküslerin varlığı not edildi. Balgam miktarı, rengi ve içeriğindeki değişiklik incelendi. Balgam örneği Gram boyama ve bakteriyolojik kültür için alındı. Laboratuvar araştırmaları tam hematolojik profilleri, serum elektrolitleri, kreatinin ve idrar analizi, karaciğer fonksiyon testlerini kapsıyordu.

Klinik değerlendirmeler ve ilaç yan etkileri başlangıçta (tedaviden önce), oral tedaviye geçişte ve oral tedavi sonunda yapılmıştır. Ayrıca tam hematolojik profilleri, serum elektrolitleri, kreatinin, idrar analizi ve karaciğer fonksiyon testleri tekrarlanmıştır.

Klinik cevap, klinik belirti ve semptomların tedavi öncesi, oral tedaviye geçişte ve oral tedavi sonunda karşılaştırılmasına dayandırılmıştır. Klinik cevap 3 şekilde değerlendirilmiştir.

Şifa: İnfeksiyonun tüm bulgu ve belirtilerinin düzelmesi.

Düzelme: Klinik belirti ve bulguların kaybolması fakat infeksiyonun tam gerilememesi.

Başarısızlık: Tedaviye yanıtın, ek ya da alternatif antibiyotik verilmesini gerektirecek ölçüde yetersiz olması.

BÜLGÜLAR

Otuzbiri TKP ve 14'ü KOAH'ın akut infeksiyöz alevlenmesi olarak hastaneye yatan 45 olgu çalışmaya alındı. Olguların 38'i kadın, 7'si erkek idi. Araştırmaya alınan kişilerin yaşları 22-87 (yaş ortalaması: 54.6) arasında idi. Olguların 13'ünün (%28.9) sigara içme öyküsü vardı.

TKP'de, tedavinin 3. günündeki değerlendirmede 28 olguda (%90.3) klinik şifa (3 olgu) veya düzelme (25 olgu) görülmüş, tedavi sonrası değerlendirmede ise 30 olguda (%96.8) klinik şifa (16 olgu) veya düzelme (14 olgu) görülmüştür (Tablo 1).

KOAH'ın akut infeksiyöz alevlenmesinde, tedavinin 3. günündeki değerlendirmede 13 olguda

Tablo 1. İntravenöz tedaviden oral tedaviye geçiş sırasındaki ve tedavi sonrasındaki klinik yanıtlar.

Klinik cevap	IV tedaviden oral tedaviye geçiş sırasındaki yanıt				Tedavi sonrası yanıt			
	TKP	%	KOAH'ın akut alevlenmesi	%	TKP	%	KOAH'ın akut alevlenmesi	%
Başarı	28	90.3	13	92.9	30	96.8	13	92.9
Şifa	3	9.7	-	-	16	51.6	4	28.6
Düzelme	25	80.6	13	92.9	14	45.2	9	64.3
Başarısızlık	3	9.7	1	7.1	1	3.2	1	7.1

Tablo 2. İlaça bağlı yan etkiler.

Yan etkiler	Hasta sayısı (n= 45)	%
Bulantı	3	6.7
Kusma	1	2.2
İshal	5	11.1
Karın ağrısı	5	11.1
Dispepsi	1	2.2
Baş ağrısı	3	6.7
Deri allerjisi	1	2.2
Flebit	5	11.2

(%92.9) düzelme gözlenmiş, tedavi sonrası değerlendirilmede ise 13 olguda (%92.9) klinik şifa (4 olgu) veya düzelme (9 olgu) görülmüştür (Tablo 1).

Kırkbeş olgunun 26'sında nitelikli balgam gönderilebilmesine karşın 19 olgudan (11 olgunun balgam çıkartmaması, 8 olgunun niteliksiz balgam çıkartması veya bakteriyoloji laboratuvarının çalışmadığı döneme rastlaması) balgam gönderilememiştir. Yirmialtı olgunun 6'sında (%23.1) etken patojen tespit edilmiştir. Balgam kültürlerinin hepsinde *Streptococcus pneumoniae* üremiş ve hepsinin klaritromisine duyarlı olduğu gözlenmiştir.

Toplam 17 olguda (%37.8) ilaca bağlı yan etkiler görülmüştür. Bu yan etkilerin çoğunluğunu gastrointestinal sisteme ait bulgular oluşturmaktadır. En sık şikayetler ishal, karın ağrısı ve bulantı idi. Yan etkilerin çoğu hafif ve orta derecede idi. Bunlar tedaviyi kesmeyi gerektirecek şiddette değildi. İntravenöz formunda, 5 olguda (%11.1) ilacın verildiği damarda flebit gelişti. Bu olgularda ilacın verildiği damar bölgesi değiştirilerek tedavinin devamı sağlandı (Tablo 2). Hematolojik ve biyokimyasal tetkiklerde ilaca bağlı anormallikler saptanmadı.

TARTIŞMA

Bir antibiyotiğin önce intravenöz ve ardından oral yoldan vermeye dayanan ardışık tedavinin birçok avantajları vardır (3).

Ekonomik açıdan bakılacak olursa, parenteral antibiyotiklerin maliyeti oral antibiyotiklerden

çoğunlukla daha yüksektir. Daha da önemlisi, oral tedaviye göre daha az hastane personeli zamanı ve daha kısa hastanede yatma süresi gerekmektedir. Oral tedaviye olabildiğince erken geçmek, flebit gibi lokal yan etkileri engellemenin yanısıra, hastanın daha hızlı ayaklanması ve böylece hem nozokomiyal infeksiyon ve tromboz riskinin azalmasını sağlar, hem de genel durumu olumlu yönde etkiler (3).

Alt solunum yolu infeksiyonunda ardışık tedavi için çok sayıda seçenek bulunmaktadır. Belirli bir antibiyotiğin hem enjektabl hem de oral şekli bulunduğu, tedavinin iki evresinde de aynı ilaç kullanılabilir. Öte yandan, bir antibiyotiğin parenteral şekli bulunup oral şekli bulunmadığında tedavinin ikinci evresine aynı sınıftan ya da benzer spektrumlu başka bir ilacın oral şekli ile devam edilebilir (3).

Literatürde hem intravenöz hem de oral şekilleri bulunan siprofloksasin, ko-amoksiklav ya da sefuroksim ile çalışmalar yapılmıştır (11-14).

Brambilla ve arkadaşları, pnömoni ya da bronşit alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatırılan 512 olguya rastgele yöntemle amoksisilin + klavulanik asit ve sefuroksim aksetil vermişlerdir ve iki tedavi grubunda tedaviden sonraki yanıtlar birbirine yakın bulunmuştur (12).

Van den Brande ve arkadaşlarının çok merkezli çalışmasında, çalışmaya 11 ülkeden toplam 636 olgu katılmıştır (14). Araştırmacılar tedavinin bitimini takiben 48 saatte olguları değerlendirmişlerdir. Sefuroksim verilen olguların %5'inden azı şifa, %80'i düzelme ve %10'undan azı başarısızlık olarak değerlendirilmiştir. Tedavi sonrası yapılan klinik etkinlik değerlendirmesinde, olguların %50'sinden fazlasında şifa, yaklaşık %20'lik bölümünde düzelme ve buna yakın bir olgu oranında ise tedavinin başarısız kaldığı ortaya çıkmıştır. Olguların %20'si oral tedavinin erken döneminde taburcu edilmiştir. Araştırmacılar, bu oranın hastanede kalma süresi bakımından anlamlı bir maliyet tasarrufu sağladığı sonucuna varmışlardır.

Literatürde, kronik bronşitin akut infeksiyöz alevlenmesi ve TKP'si olan olguların tedavisinde klaritromisin kullanımı ile ilgili birçok çalışma

vardır. Bu çalışmaların hepsinde klaritromisin günde iki kez 250 mg veya 500 mg dozunda oral olarak kullanılmıştır (15,16). KOAH'ın akut enfeksiyöz alevlenmesi (hastaneye yatmasına gerek olmayan vakalar) olan olguların tedavisinde oral verilen klaritromisin ile ilgili çalışmalarda klinik başarı oranı %89.5 ile %100 arasında değişmektedir (17-19).

Anderson ve arkadaşları ile Chien ve arkadaşlarının çalışmalarında, TKP'lerin ayaktan tedavisinde eritromisin ve klaritromisin karşılaştırılmıştır (6,7). Bu çalışmalarda klaritromisin başarı oranı %90'ın üzerindedir. Öneş ve arkadaşlarının çalışmalarında, çocukluk çağı pnömonilerinin klaritromisin ile tedavisindeki klinik başarı %93 olarak bulunmuştur. Olgularda ilaç yan etkisi gözlenmemiştir (20).

Bizim çalışmamızda da hastaneye yatmayı gerektiren TKP ve KOAH'ın akut alevlenmesinde oral tedaviye geçmeden önce klinik başarı oranları sırasıyla %90.3 ile %92.9 idi. Tedavi sonrası klinik başarı oranları sırasıyla %96.8 ile %92.9 idi.

TKP'li olgularda enfeksiyon etkenini saptayınca kadar başlangıç antibiyotik tedavisi gereklidir. Pek çok hastada ampirik tedaviye başlamak zorunludur. Çünkü en iyi tanısal yöntemlerle bile olguların %50'sinden çoğunda etyolojik ajan saptanamamaktadır (21). Bizim çalışmamızda 26 olgunun 6'sında (%23.1) etken patojen saptanabilmiştir.

Klaritromisin ile yapılan çalışmalarda, ilaç yan etkilerinin çoğunu gastrointestinal sisteme ait şikayetler (bulantı, ishal, karın ağrısı, kusma) oluşturmaktadır. Yan etkilerin çoğu hafif ve orta derecededir (6,7,17). Chien ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olguların %31'inde klaritromisine bağlı yan etkiler saptanmıştır (7).

Bizim çalışmamızda da olguların %37.8'inde klaritromisine bağlı yan etkiler izlendi. Bu yan etkiler hafif derecede idi ve tedaviyi kesmeyi gerektirmedi. Yan etkilerin çoğu gastrointestinal sisteme ait şikayetler [karın ağrısı (%11.1), ishal (%11.1), bulantı (%6.7)] idi. Beş vakada da (%11.1) ilacın verildiği damarda flebit gelişti.

Sonuç olarak, TKP ve KOAH'ın akut enfeksiyöz alevlenmesinde klaritromisin ile yapılan ardışık tedavinin etkili olduğu ve ilaca bağlı yan etkilerin hafif şiddetli ve tolere edilebildiği gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Davey PG, Malek MM, Parker SE. Pharmacoeconomics of antibacterial treatment. *Pharmacoeconomics* 1992; 1: 409-37.
2. Vogel F. A guide to the treatment of lower respiratory tract infections. *Drugs* 1995; 50: 62-72.
3. Vogel F. Sequential therapy in the hospital management of lower respiratory infections. *The American Journal of Medicine* 1995; 99(6B): 15-24.
4. Washington TE, Wilson WR. Erythromycin: A microbiological and clinical perspective after 30 years of clinical use. *Mayo Clin Proc* 1985; 60: 189-203.
5. Neu HC. The development of macrolides: Erythromycin in perspective. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27 S (A): 1-9.
6. Anderson G, Esmonde TS, Coles S, Macklin J, et al. A comparative safety and efficacy study of clarithromycin and erythromycin stearate in community acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27 S(A): 117-24.
7. Chien SM, Chan CK. Treatment of community-acquired pneumonia. A multicenter, double-blind, randomized study comparing clarithromycin with erythromycin. *Chest* 1993; 103(3): 697-701.
8. American Thoracic Society. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: Diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1418-26.
9. Gris P. Once-daily, 3-day azithromycin versus a three-times-daily, 10-day course of co-amoxiclav in the treatment of adults with lower respiratory tract infections: results of a randomized, double-blind comparative study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1996; 37: 93-101.
10. George RB, San Pedro GS. Chronic obstructive pulmonary disease. In: Fishman AP (ed). *Pulmonary Diseases and Disorders*. New York: Mc Graw-Hill Companies, 1997: 683-9.
11. Khan FA, Basir R. Sequential intravenous oral administration of ciprofloxacin vs ceftazidime in serious bacterial respiratory tract infections. *Chest* 1989; 96: 528-37.
12. Brambilla C, Kastanakis S, Knight S, Cunningham K. Cefotaxime and cefuroxime axetil versus amoxicillin plus clavulanic acid in the treatment of lower respiratory tract infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 118-24.

13. Shalit I, Dagan R, Engelhard D, Ephros M, et al. Cefuroxime efficacy in pneumonia: Sequential short-course IV/oral suspension therapy. *Isr J Med Sci* 1994; 30: 684-9.
14. Van den Brande P, Staley H. Sequential therapy with cefuroxime followed by cefuroxime axetil in lower respiratory tract infection. 7th International Congress for Infectious Diseases, Hong Kong, 1996 (Poster).
15. O'Neill SJ, Milar ED, Coles SJ, Bachand RT. Safety and efficacy of clarithromycin in the treatment of acute mild to moderate respiratory tract infections. *Ir Med J* 1991; 84: 33-5.
16. Winter J. Intravenous clarithromycin. *British Journal of Hospital Medicine* 1994; 51(6): 295-6.
17. Hosie J, Quinn P, Smits P, Sides G. A comparison of 5 days of dirithromycin and 7 days of clarithromycin in acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36(1): 173-83.
18. Brandbury F. Comparison of azithromycin versus clarithromycin in the treatment of patients with lower respiratory tract infection. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31(Suppl): 153-62.
19. Guay DR, Craft JC. Comparative safety and efficacy of clarithromycin and ampicillin in the treatment of out-patients with acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis. *J Int Med* 1992; 231: 295-301.
20. Öneş Ü, Güler N, Somer A, Salman N ve ark. Çocukluk çağı pnömonilerinde klaritromisin yeri. *Ankem Dergisi* 1995; 9(2):179.
21. Niederman MS. ATS guidelines for treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Infect Med* 1994; 11(12): 763-4.

Yazışma Adresi:

Dr. Enver YALNIZ

İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi

Eğitim Hastanesi

Yenişehir, İZMİR