
Toplum kökenli pnömonilerde kısa süreli tedavi yaklaşımları

Yılmaz BÜLBÜL, Tevfik ÖZLÜ

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon.

ÖZET

Toplum kökenli pnömonilerde kısa süreli tedavi yaklaşımları

Antibiyotiklerin uzun süre kullanımı, ilaç direnci gelişimi, kolonizasyonda ve tedavi maliyetinde artış gibi bazı dezavantajları beraberinde getirmektedir. Diğer yandan, birçok pnömoni tanı-tedavi rehberinde ileri sürülen tedavi süreleri arasında farklılıklar söz konusudur. Son yıllarda özellikle yeni florokinolonlar ve makrolidlerle yapılan çalışmalarda, pnömoni tedavisinde antibiyotiklerin kısa süreli kullanımının uzun süreli tedaviler kadar etkin olduğu ve dirençli suşlarla kolonizasyon ve tedavi maliyetleri konusunda avantaj sağladıkları bildirilmiştir. Bu derlemede, güncel literatür ışığında, toplum kökenli pnömonilerde kısa süreli tedaviler gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Toplum kökenli pnömoni, tedavi, kısa süreli tedavi.

SUMMARY

Short course antibiotherapies in community-acquired pneumonia

Yılmaz BÜLBÜL, Tevfik ÖZLÜ

Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Karadeniz Technical University, Trabzon, Turkey.

The use of antibiotics for longer duration contributes to some disadvantageous conditions such as the development of resistant bacteria, increased bacterial colonization and an increase in the costs. In addition, in terms of suggested therapy durations, there are some differences between guidelines for the diagnosis and treatment of pneumonia. In some studies, especially in the studies performed using new flouroquinolon and macrolide antibiotics in recent years, it has been shown that short course antimicrobial therapies for pneumonia are as effective as the traditional long therapies and are advantageous

Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Yılmaz BÜLBÜL, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, 61080, TRABZON - TÜRKİYE

e-mail: bulbulyilmaz@yahoo.com

for lowering bacterial colonization and costs. In this article, short course therapy in community-acquired pneumonia is reviewed under the light of current literature.

Key Words: Community-acquired pneumonia, treatment, short-course therapy.

Birinci basamak sağlık kurumlarına başvuru nedenleri arasında solunumsal infeksiyonlar ilk sırada olup, hastaların birçoğunun tedavisinde antibiyotikler sıklıkla reçete edilmektedir (1-3). Solunumsal infeksiyonlar içerisinde yer alan pnömoniler, yüksek oranda morbidite ve mortaliteye neden olması itibarıyla önem arz etmektedir. Tanıyı takiben gecikmeden tedaviye başlanması mortaliteyi önemli oranda azaltmaktadır (4). Ancak antibiyotik tedavisinin ne kadar sürdürülmesi gerektiği konusu açık değildir. Genel olarak; hastanın ateşi düştükten sonra tedaviye bir hafta kadar daha devam edilmesi kabul edilen bir yaklaşım olmakla birlikte, bazı durumlarda (etken mikroorganizmanın virülansı, komorbidite durumu, hastalığın ağırlığı, bakteremi varlığı, komplikasyonlar, kullanılan ilaçlar ve tedaviye alınan yanıt durumu) tedavi süresinin değişebileceği vurgulanmaktadır. Yine farklı coğrafyalara ait pnömoni tanı-tedavi rehberleri gözden geçirildiğinde, önerilen tedavi süreleri arasında farklılıklar olduğu dikkati çekmektedir (5-9). Toplum kökenli pnömoni (TKP) tedavisinde genellikle 10 gün veya daha uzun süreli antibiyotik kullanımına dair öneriler, güçlü bilimsel kanıtlara dayanmamaktadır (10). Son yıllarda yapılan çalışmalar, pnömoniler de dahil olmak üzere birçok infeksiyon hastalığında daha kısa süreli tedavi rejimlerinin, uzun süreli tedaviler kadar etkin olduğunu ortaya koymaktadır (11). “Kısa süreli tedavi” tanımlaması ile beş gün veya daha kısa süreli (azitromisin için ≤ 3 gün) antibiyotik kullanımı kastedilmektedir (12). Bu derlemede pnömonilerde kısa süreli tedavi uygulamaları üzerinde durulacak ve bu konuda yapılmış çalışmaların sonuçları tartışılacaktır.

PNÖMONİ TANI-TEDAVİ REHBERLERİNE GÖRE TEDAVİ SÜRELERİ

Türk Toraks Derneği (TTD) antibiyotik tedavisinin pnömokok pnömonisi için 7-10 gün, *Legionella* pnömonisi için 14-21 gün, *Mycoplasma* ve *Chlamydia pneumoniae* pnömonisi için 10-14

gün, ağır pnömoniler için ise iki-üç hafta olmasını önermektedir (5). Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları ile Amerikan Toraks Dernekleri (IDSA/ATS)’nin ortak görüşüne göre tedavi süresi minimum beş gün olmakla birlikte, çoğu hastanın 7-10 gün veya daha uzun süre tedavi edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (6). İspanyol Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Derneği (SEPAR) 10-14 gün süreyle tedavi önermekle birlikte, yarı ömrü uzun yeni antibiyotiklerle beş-yedi gün tedavinin de yeterli olabileceği bildirilmektedir (7). Aynı rehberde *Legionella pneumophila*, *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa* pnömonilerinde tedavinin 14 günden az olamayacağı; anaerop infeksiyon kuşkusu ve kavite varlığı halinde ise tedavi süresinin dört hafta olması gerektiği bildirilmektedir. Latin Amerika Toraks Derneği (ALAT) Rehberinde tedavi süresi 7-14 gün olarak belirtilmekte, ancak azitromisinle sürenin beş gün, yeni florokinolonlarla 7-10 gün olabileceği bildirilmektedir (8). Bu süreler İngiliz Toraks Derneği (BTS) Rehberinde biraz daha farklı bir bakış açısıyla detaylandırılmıştır. Etkeni belli olmayan evde veya hastanede tedavi edilen hafif olgularda yedi gün; etkeni belli olmayan hastanede tedavi edilen ağır olgularda 10 gün; etkeni belli olan komplikasyonsuz pnömokok pnömonilerinde yedi gün; atipik pnömonilerde 14 gün; *Legionella*, stafilokok ve gram-negatif enterik basil pnömonilerinde 14-21 gün tedavi önerilmektedir (9).

PNÖMONİLERDE TEDAVİ YANITI

Pnömonide antibiyotiklerden beklenen etki, ilacın en az maliyet ve düşük yan etkiyle hastanın klinik tablosunu bir an önce iyileştirmesi (klinik yanıt), etken mikroorganizmayı eradike etmesi ve dirençli bakteri gelişimini engellemesidir (bakteriyolojik yanıt) (13).

Klinik Yanıt

Bilindiği üzere pnömonide antibiyotiklerin ilk 48-72 saat içinde hastanın kliniğini düzeltmesi bek-

lenir. Juven ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada, komplikasyonsuz TKP'si olan 153 çocuk hastada, antibiyoterapi sonrası ateşin düşme zamanı 14 saat (2-127 saat); hospitalizasyon süresi ise 48 saat (17-240 saat) olarak bulunmuştur (14). Metlay ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise pnömonili 134 hastada ateşin düşmesi ortalama üç gün; öksürük ve halsizliğin gerilemesi ise ortalama 14 gün bulmuştur (15). Benzer şekilde hastaneye yatırılarak tedavi edilen TKP hastalarında tedavinin başlamasından itibaren ateşin düşmesi için geçen süre Halm ve arkadaşları tarafından üç gün bulunmuştur (10). Stralin ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada ise, komplikasyonsuz pnömokok pnömonisi tanısı alan ve betalaktam antibiyotik tedavisiyle kür sağlanan 13 erişkin TKP hastasında, ateşin düşme zamanı ortalama 30 saat (17-68 saat) olarak rapor edilmiştir (16). Yalnız ve arkadaşlarının İzmir'de 31 TKP olgusunda yaptıkları çalışmada, klaritromisin tedavisinin üçüncü gününde üç hastada şifa, 25 hastada ise düzelmeye saptanıp ardışık oral tedaviye geçildiği bildirilmiştir (17). Atipik bakteriyel pnömonili (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Coxiella burnetti*) 84 hastayı kapsayan açık, randomize bir çalışmada, azitromisin tedavisiyle 48 saatte çoğu hastanın ateşinin düştüğü ve beşinci günde tüm olgularda kür sağlandığı bildirilmiştir (18).

Bakteriyolojik Yanıt

Bakteriyolojik yanıt ile ilgili çalışma dizaynı zor olmakla birlikte, bu konuda Montravers ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, ventilatörle ilişkili pnömonisi olan 76 hastada bronkoskopik PSB yöntemiyle bakteriyel yanıt araştırılmış ve 51 olguda üç günlük antibiyoterapiyle tam sterilizasyon, 16 olguda ise infeksiyon yoğunluğunda azalma saptandığı rapor edilmiştir (19).

UYGULAMADA PNÖMONİ TEDAVİ SÜRELERİ

Pnömoni ile ilgili çalışmalara göz atıldığında, uygulanmakta olan tedavi sürelerinin birbirinden farklı olduğu dikkati çekmektedir. Kuzey İspanya'da beş farklı eğitim hastanesine yatırılarak tedavi edilen TKP tanılı 844 hastada, ortalama an-

tibiyotik kullanım süreleri 12.9-16.6 gün arasında bulunmuştur (20). Toplam 615 hospitalize TKP hastasının dahil edildiği bir başka çalışmada, iki farklı tedavi rejimiyle (azitromisin grubu ile sefuroksim + eritromisin grubu) tedavi edilen hastalarda toplam tedavi süreleri, her iki grup için sırasıyla 8.6 ve 10.3 gün bulunmuştur (21).

Ülkemize ait iki çalışmada ise ortalama tedavi süresi 12-13 gün olarak belirlenmiştir (22,23). Ankara'da gerçekleştirilen çalışma, 64 TKP (grup I) olgusunda yapılmış ve ardışık tedavi ile (penisilin, sefalosporin, makrolid) bu hastalarda ortalama tedavi süresi 12.5-12.9 gün (10-21 gün) olarak belirtilmiştir (22). Edirne'de gerçekleştirilen çalışmada ise grup III-IV TKP tanılı 35 hasta değerlendirilmiş ve ardışık antibiyoterapi süresi ortalama 12.4 gün olarak bildirilmiştir (23). Afyon'da uzman hekimler arasında yapılan bir anket çalışmasında, hekimlerin genellikle TKP'de tedaviyi 7-15 gün sürdürmeyi tercih ettikleri saptanmıştır (24). Genel olarak hekimlerin, hastaları daha uzun süre tedavi etmeye eğilimli oldukları ve hospitalize edilen olgular başta olmak üzere, tedavi süresinin sıklıkla iki hafta olduğu bildirilmektedir (25,26). Nijerya'da 73 primer pnömoni hastasında yapılan çalışmada, hastaların 24 saat ateşsiz kalması, tedaviyi kesme kriteri olarak tanımlanmış ve hastalar ortalama 2.54 gün tedavi edilip taburcu edilmişlerdir. Bu çalışmada hiçbir hastada ölüm ve morbidite oluşmamış ve akciğer lezyonları tüm olgularda beklenen sürede gerilemiştir (27).

KISA SÜRELİ TEDAVİNİN AVANTAJLARI

Kısa süreli tedavi uygulamaları; yüksek tedavi uyumu, artmış hasta memnuniyeti, daha az doğrudan veya dolaylı maliyet, daha az yan etki ve düşük ilaç direnci ile hızlı semptom rezolüsyonu gibi avantajlar sağlamaktadır. Ancak, hekimlerin kafalarında tedavi yetersizliği kuşkusu, nüks olasılığı, komplikasyon sıklığı, sekel oluşması durumu ve mortalite sıklığı gibi bazı konularda soru işaretleri doğmasına da neden olabilmektedir. Konuyla ilgili çalışmalar gözden geçirildiğinde, belirtilen kuşkuları destekleyen kanıtların olmadığı görülmektedir.

Perez-Gorricho ve arkadaşları tarafından çeşitli Avrupa ülkelerinde 3254 hasta üzerinde yapılan

bir anket çalışmasında, kısa süreli antibiyotera-pilerin daha uzun tedavi rejimlerine göre hasta beklentilerini daha iyi karşıladığı, tedaviye hasta uyumunu artırdığı ve daha etkin olduğu gösterilmiştir (28). İngiltere’de 1992-1993 yıllarında reçete edilen antibiyotiklerin tedavi maliyetini araştıran bir analizde, beş günlük tedavi yerine yedi günlük tedaviyle doğrudan tedavi maliyetinin, kullanılan antibiyotiğin orijinal veya jenerik olmasına bağlı olarak 1.9 milyon ile 7.2 milyon sterlin arasında arttığı görülmüştür (29). Peltola ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise, hastalara dört veya yedi gün süreyle beta-laktam (penisilin/sefuroksim) verilmiş ve dört günlük tedavi güvenli bulunmuştur (30). Bu çalışmada maliyet, nozokomiyal infeksiyon ve diğer yan etki riski dört günlük tedavide daha iyi bulunmuştur.

Kısa süreli antibiyotik tedavisi, dirençli pnömokok suşlarıyla nazofarengeal kolonizasyonu da azaltmaktadır (31). Schrag ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 73’ü pnömoni olmak üzere, yaşları 6-59 ay arası 795 çocukta, yüksek doz, kısa süreli (5 gün, 90 mg/kg) amoksisilin; standart tedaviye göre (10 gün, 40 mg/kg) nazofarengeal florada penisiline dirençli *S. pneumoniae* taşıyıcılığını ve trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ) direncini azaltmış, tedavi uyumunu daha da yükseltmiştir (32). Benzer şekilde Fransa’da üç-altı yaş arasındaki 941 çocukta yapılan bir başka çalışmada, beş günden daha uzun süreli beta-laktam tedavisinin farengeal florada penisiline dirençli *S. pneumoniae* taşıyıcılığını artırdığı gösterilmiştir (33).

KISA SÜRELİ TEDAVİ UYGULAMALARI

Kısa süreli tedavilerin etkinliğini ortaya koymak amacıyla, beta-laktam antibiyotikler, makrolidler ve yeni florokinolonlarla yapılmış çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların hemen hepsinde benzer olarak kısa süreli rejimlerin üstünlüğü ortaya konmuştur.

a. Beta-Laktam Antibiyotiklerle Yapılan Çalışmalar

Beta-laktam antibiyotiklerle yapılan birçok çalışmada, kısa süreli tedavi uygulamaları etkin ve güvenilir bulunmuştur. Ancak aşağıda da görü-

leceği üzere bu tip çalışmalar daha çok çocuk yaş grubunda ve genellikle ağır olmayan pnömoni olgularında gerçekleştirilmiştir. Yukarıda belirtildiği üzere, pnömoniyi de içeren çocukluk çağı infeksiyonlu 154 çocukta yapılan bir çalışmada, hastalara dört veya yedi gün süreyle beta-laktam antibiyotik (penisilin/sefuroksim) uygulanmış ve dört günlük tedavi güvenli bulunmuş, tedavi maliyeti, nozokomiyal infeksiyon riski ve diğer yan etkilerde azalma saptanmıştır (30). Yine yaşları 6-59 ay arasında değişen solunum yolu infeksiyonlu 795 çocukta yapılan prospektif, randomize bir çalışmada, 90 mg/kg/gün dozunda beş gün süreyle ve 40 mg/kg/gün dozunda 10 gün süreyle olmak üzere iki farklı amoksisilin rejimi uygulanmış ve gruplar arasında tedavi etkinliği benzer bulunmuştur (32). Kısa süreli tedavi grubunda tedaviye uyum daha yüksek ve 28. günde penisilin ve TMP-SMZ’ye dirençli *S. pneumoniae* taşıyıcılığı daha düşük bulunmuştur. Pakistan’da yaşları 2-59 ay arasında değişen çocuklar üzerinde gerçekleştirilen plasebo kontrollü, çift-kör ve randomize çalışmada, Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre ağır olmayan pnömonili 2000 çocukta üç ve beş günlük ayaktan oral amoksisilin tedavisi karşılaştırılmış, tedavi etkinliği gruplar arasında eşdeğer bulunmuştur (34). Bu çalışmada tedavi başarısızlığı üç günlük grupta %21, beş günlük grupta ise %20, yani benzer oranlarda bulunmuş ve tedavi başarısızlığından sorumlu olan en önemli faktörün tedaviye uyumsuzluk olduğu gözlenmiştir. Hindistan’da ağır olmayan pnömonili 2188 çocukta (2-59 aylık) gerçekleştirilen bir başka plasebo kontrollü, randomize ve çift-kör çalışmada, 31-54 mg/kg/gün amoksisilin tedavisi ile üç ve beş gün süreli tedavi sonuçları karşılaştırılmış, başarı oranları sırasıyla %89.5 ile %89.9 bulunmuştur (35). Aynı çalışmada tedavi uyumu üç günlük rejimde %94, beş günlük tedavide ise %85 olarak saptanmıştır. Brezilya’da 2-12 yaşları arasında değişen unilater lobar veya segmenter pnömonili çocukta, tek doz benzatin penisilin tedavisi kontrol tedaviler kadar etkin bulunmuş, tedavi maliyeti azalmış ve hasta uyumu artmış bulunmuştur (36).

Nijerya’da 73 primer pnömoni hastasında yapılan çalışmada, hastaların 24 saat ateşsiz kalma-

sı, tedaviyi kesme kriteri olarak tanımlanmış ve hastalar ortalama 2.54 gün tedavi edilip taburcu edilmişlerdir. Bu çalışmada hiçbir hastada ölüm ve morbidite oluşmamış ve akciğerlerdeki lezyon tüm olgularda beklenen sürede gerilemiştir (27). Orta ağırlıkta TKP'li 52 hastayı içeren bir başka erişkin çalışmasında hastalara ilk iki gün 3 x 750 mg intravenöz (IV) sefuroksim verilmiş, takiben olguların bir kısmına sekiz gün süreyle 2 x 500 mg oral sefuroksim, ikinci gruba ise beş gün süreyle 2 x 500 mg sefuroksim ve üç gün plasebo uygulanmış, kür oranları gruplar arasında benzer bulunmuştur (37). Yazarlar bu çalışmada uzun süreli tedavinin, kür ve nüks oranlarını değiştirmediyini, ancak maliyeti artırdığını ortaya koymuşlardır.

b. Yeni Florokinolonlarla Yapılan Çalışmalar

Yeni florokinolonlardan levofloksasinin TKP olgularında etkinliğinin araştırıldığı multisentrik, randomize, çift-kör, paralel grup çalışmasında, hastalara IV/PO olarak levofloksasin tedavisi uygulanmış, beş gün süreyle 2 x 750 mg ve 10 gün süreyle 2 x 500 mg levofloksasin tedavisiyle hastalar arasında klinik ve bakteriyolojik kür oranları benzer bulunmuştur (38). Levofloksasinin kullanıldığı bir diğer multisentrik, randomize ve kontrollü çalışmada, 123 atipik TKP hastası değerlendirilmiş, beş gün süreli 750 mg levofloksasin ile 10 gün süreli 500 mg levofloksasinin başarı ve relaps oranları benzer bulunmuştur. Aynı çalışmada kısa süreli tedavi grubunda semptom rezolüsyonunun daha hızlı gerçekleştiği bildirilmiştir (39). Benzer şekilde File ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da, beş gün süreli 750 mg levofloksasin tedavisi alanlarda üçüncü günde semptom rezolüsyon oranı daha yüksek bulunmuştur (40). Aynı şekilde dizayn edilen bir diğer çalışmada, beş gün süreli 750 mg levofloksasin ile 10 gün süreli 500 mg levofloksasinin etkinliği hospitalize edilen grup III/IV erişkin TKP hastasında araştırılmış ve yine eşdeğer sonuçlar elde edilmiştir (41).

Hafif-orta ağırlıklı TKP olgularında, bir diğer kinolon olan gemifloksasinin beş ve yedi gün süreli tedavi uygulaması karşılaştırılmış, sonuçta her iki grupta klinik, bakteriyolojik ve radyolojik etkinlik benzer bulunmuştur (42).

c. Makrolid ve Ketolidlerle Yapılan Çalışmalar

Makrolidler içinde kısa süreli tedavi çalışmaları daha çok azitromisinle yapılmış ve bu çalışmaların birçoğunda da kısa süreli tedavinin avantajlı olduğu ortaya konulmuştur. Hastanemizde yapılan bir çalışmada, risk faktörü taşımayan hafif TKP'li 20 hastada gerçekleştirilen azitromisin çalışmasında, üç gün oral 1 x 500 mg azitromisin tedavisiyle tüm olgularda klinik kür elde edilmiştir (43). Ülkemizde yapılan benzer bir diğer çalışmada ayaktan tedavi kararı verilmiş ağır olmayan TKP olgularında, üç günlük azitromisin tedavisinin başarısı %91 olarak bulunmuş ve tedavinin güvenilir olduğu belirtilmiştir (44). Hafif/orta ağırlıklı 203 erişkin TKP hastasında, üç gün süreli 1 x 500 mg/gün azitromisin ile 10 gün süreli 2 x 250 mg/gün klaritromisinin etki ve yan etkisini karşılaştıran çalışmada, her iki tedavi rejimi benzer etkinlikte bulunmuştur (45). Azitromisini bir diğer makrolid antibiyotik olan eritromisinle karşılaştırılan başka bir çalışmada toplum kökenli alt solunum yolu infeksiyonu tanılı 85 çocuk hasta (%80 pnömonili; %20 bronşitli) üç günlük 1 x 10 mg/kg azitromisin veya 10 günlük üçe bölünmüş 40 mg/kg/gün eritromisin ile tedavi edilmiş, etkinlik ve güvenlik iki grupta eşdeğer bulunmuştur (46). Yazarlar tedavi süresindeki kısalmanın çocuklarda tedavi uyumunu arttırabileceğini ileri sürmüşlerdir. Beş gün süreli düşük doz azitromisinin (birinci gün 2 x 250 mg, iki-beşinci gün 1 x 250 mg) 10 gün süreli 4 x 500 mg eritromisin ile karşılaştırıldığı açık, randomize, multisentrik atipik bakteriyel pnömoni (*M. pneumoniae*, *C. psittaci*, *C. burnetti*) çalışmasında tedavi etkinliği yine benzer bulunmuştur (47). Bu çalışmada ayrıca eritromisine göre azitromisinin daha iyi tolere edildiği bildirilmiştir. Azitromisini roksitromisin ile karşılaştıran ve Schönwald ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da, atipik pnömonili olgularda (*M. pneumoniae*, *Chlamydia* spp., *C. burnetti*) azitromisin (üç gün 1 x 500 mg) ile roksitromisin (10 gün 2 x 150 mg) açık, randomize, multisentrik bir çalışma ile karşılaştırılmış ve etkinlik benzer bulunmuştur (48). Aynı yazar tarafından yapılan bir başka atipik bakteriyel pnömoni çalışmasında, azitromisinin farklı doz ve süreli kullanımını araştırılmış ve üç gün süreli 1 x 500 mg

azitromisin dozu ile beş gün süreli farklı dozdaki (birinci gün 2 x 250 mg, iki-beşinci günlerde 1 x 250 mg) uygulamasının etkinliği benzer bulunmuştur (18). Bu çalışmada çoğu hastanın 48 saatte ateşinin düştüğü ve beş günde tüm olgular da kür elde edildiği bildirilmiştir (18). Aynı yazının bir başka çalışmasında, ayaktan tedavi edilen atipik TKP'li 100 erişkin hastada, 500 mg/gün üç günlük azitromisin ile 1.5 g/gün tek doz azitromisin karşılaştırılmış, gruplar arasında etkinlik benzer bulunmuştur (49). Yine Drehobl ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada, hafif orta ağırlıklı pnömoni olgularında 2 g/gün tek doz azitromisinin en az yedi gün süreli klaritromisin kadar etkin olduğu ve iyi tolere edildiği ortaya konulmuştur (50).

Kısa süreli azitromisin tedavisini beta-laktam antibiyotiklerle karşılaştıran çalışmalarda da benzer sonuçlar bildirilmiştir. Hoepelman ve arkadaşları tarafından kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) alevlenmesi, pnömoni ve pürülan bronşit tanılı 144 hastada yapılan bir başka azitromisin çalışmasında ise üç gün 1 x 500 mg azitromisin tedavisi ile 10 gün 3 x 625 mg amoksisilin-klavulanik asit tedavisi karşılaştırılmış, klinik ve mikrobiyolojik olarak benzer sonuçlar elde edilmiştir (51). Beş gün süreli azitromisin ile 10 gün süreli amoksisilin-klavulanik asit veya eritromisinin karşılaştırıldığı multisentrik, çift-kör, paralel grup çalışmasında, TKP tanısı konan ve yaşları 6 ay-16 yaş arasında değişen 456 hastada, tedavi etkinliği benzer, yan etki ise azitromisin grubunda daha az bulunmuştur (52). Azitromisinin (birinci gün 1 x 500 mg, iki-beşinci gün 1 x 250 mg) sefaklor (10 gün 3 x 500 mg) ile karşılaştırıldığı çift-kör, randomize, multisentrik çalışmada da, tipik bakteriyel pnömonili 119 hastada klinik ve bakteriyolojik kür oranları benzer bulunmuştur (53).

Ketolid grubu telitromisin ile yapılan multisentrik bir çalışma da, bu ilacın kısa süreli kullanımının mümkün olabileceğini düşündürmektedir. TKP'li 581 hastada, beş gün süreli ve yedi gün süreli 1 x 800 mg telitromisin ile 10 gün süreli 2 x 500 mg klaritromisin karşılaştırılmış, kür oranları her üç grupta benzer bulunmuştur (54). Etken patojenlere göre değerlendirildiğinde kür oranları farklı bulunmamıştır.

d. Tek Doz Tedaviler

Yukarıda geçtiği gibi penisilin ve azitromisinle yapılan sınırlı sayıda çalışmada, tek doz antibiyoterapilerin TKP olgularında etkin ve güvenilir olduğuna dair sonuçlar elde edilmiştir (36,49,50).

KISA SÜRELİ TEDAVİDE ANTİBİYOTİKLER

İlacın formülü, biyoyararlanımı, doku dağılımı, ortalama bakterisidal konsantrasyona bağımlı serbest ilaç konsantrasyonu, eliminasyon hızı (yarı ömür) ve klerens gibi değişik faktörler kullanılan antibiyotığın dozaj ve süresini etkileyebilmektedir (55). Bazı antibiyotikler kullanım sonrasında uzamış postantibiyotik etki gösterebilmektedir ve bu etki antibiyotik mikroorganizma çiftine özeldir (56). Gram-pozitif mikroorganizmalar için beta-laktam, glikopeptid, aminoglikozid, florokinolon, makrolid grubu antibiyotikler, rifampin, klindamisin ve tetrasiklin; gram-negatifler için ise karbapenem, florokinolon, aminoglikozid grubu antibiyotikler, kloramfenikol, tetrasiklinler ve rifampin uzamış postantibiyotik etki gösterir (56). Örneğin; azitromisin özelliği itibarıyla yarılanma ömrü uzun (> 50 saat) olup, fagositik hücrelerde (polimorfonükleer lökosit, makrofaj) konsantre olur ve bu hücrelerce infeksiyon bölgesine taşınır (55). Bu şekilde inflamatuvar hücreler sayesinde infeksiyon bölgesinde azitromisin konsantrasyonu artar. Yine bakteri varlığında inflamatuvar hücrelerden salınımı artar. Dolayısıyla serum düzeyi düşüken bile infeksiyon odağında yeterli konsantrasyonda bulunur (55). Bu nedenle sayılan antibiyotikler kısa süreli tedavi rejimlerine imkan sağlar.

SONUÇ

Birçok infeksiyon hastalığının (sinüzit, tonsillit, farenjit, otitis media gibi üst solunum yolu infeksiyonları yanında pnömoni ve KOAH alevlenmeleri gibi alt solunum yolu infeksiyonlarının) tedavisinde, kısa süreli antibiyoterapilerin uzun süreli rejimler kadar etkin olduğu; bunun yanında yan etkiler ve direnç gelişimini azalttığı; tedaviye uyum ve hasta memnuniyetini artırdığı gösterilmiştir. Fakat son bir meta-analizde de vurgulandığı üzere, kısa süreli antibiyoterapiler öncelikle, hafif-orta ağırlıktaki TKP'lerde önerilmek-

tedir (11). Ağır pnömonilerde yapılan çalışmalar çok daha kısıtlıdır. Ancak TKP olgularına göre daha ağır seyreden ve daha mortal olan hastane kökenli pnömoni ve ventilatörle ilişkili pnömoni olgularında da kısa süreli tedavilerin uygulanabilir olduğuna dair bazı bilgiler vardır (57-60).

Bazı antibiyotikler uzun yarılanma ömürleri, postantibiyotik etkiye sahip olmaları ve farklı farmakokinetikleri nedeniyle, kısa süreli tedavi için daha uygun görünmektedir. Pnömoni tedavisinde kısa süreli kullanıma uygun oldukları hakkında başta azitromisin olmak üzere, telitromisin, beta-laktamlar ve florokinolonlar hakkında çalışmalar bulunmaktadır. Ancak yine de pnömonilerde kesin tedavi süresi hakkında geniş, karşılaştırmalı, iyi çalışmalara gereksinim olduğu açıktır.

KAYNAKLAR

- Jacobs RF. Judicious use of antibiotics for common pediatric respiratory infections. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 938-43.
- McCaig LF, Hughes JM. Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in the United States. *JAMA* 1995; 273: 214-9.
- Özlu T, Çetinkaya F, Öztuna F, Bülbül Y. Trabzon merkez sağlık ocaklarına başvuran olgularda solunum yolu enfeksiyonlarının değerlendirilmesi. *Toraks Dergisi* 2002; 3 (Ek 1): 41.
- Alves DW, Kennedy MT. Community-acquired pneumonia in casualty: Etiology, clinical features, diagnosis, and management (or a look at the "new" in pneumonia since 2002). *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10: 166-70.
- Arseven O, Özlu T, Aydın G ve ark. Toraks Derneği erişkinlerde toplum kökenli pnömoni tanısı ve tedavi rehberi. *Toraks Dergisi* 2002; 3 (Ek 3): 1-15.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (Suppl 2): 27-72.
- Alfageme I, Aspa J, Bello S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 272-89.
- ALAT work group. Update to the Latin American Thoracic Association (ALAT) recommendations on community acquired pneumonia. *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 364-74.
- British Thoracic Society. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2001; 56 (Suppl 4): 1-64.
- Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, et al. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: Implications for practice guidelines. *JAMA* 1998; 279: 1452-7.
- Li JZ, Winston LG, Moore DH, Bent S. Efficacy of short-course antibiotic regimens for community-acquired pneumonia: A meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120: 783-90.
- Guay D. Short-course antimicrobial therapy of respiratory tract infections. *Drugs* 2003; 63: 2169-84.
- File T. Clinical efficacy of newer agents in short-duration therapy for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2004; 39 (Suppl 3): 159-64.
- Juven T, Mertsola J, Waris M, et al. Clinical response to antibiotic therapy for community-acquired pneumonia. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 140-4.
- Metlay JP, Atlas SJ, Borowsky LH, Singer DE. Time course of symptom resolution in patients with community-acquired pneumonia. *Respir Med* 1998; 92: 1137-42.
- Stralin K, Sjöberg L, Holmberg H. Short-course beta-lactam treatment for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 766-7.
- Yalnız E, Yılmaz U, Ülkaner G ve ark. Toplumsal kökenli pnömoni ve KOAH'ın akut enfeksiyöz alevlenmesinin hastanede klaritromisin ile ardışık tedavisi. *Tuberk Toraks* 2000; 48: 115-20.
- Schönwald S, Skerk V, Petricevic I, et al. Comparison of three-day and five-day courses of azithromycin in the treatment of atypical pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10: 877-80.
- Montravers P, Fagon JY, Chastre J, et al. Follow-up protected specimen brushes to assess treatment in nosocomial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 38-44.
- Capelastegui A, Espana PP, Quintana JM, et al. Management of community-acquired pneumonia and secular trends at different hospitals. *Respir Med* 2005; 99: 268-78.
- Plouffe J, Schwartz DB, Kolokathis A, et al. Clinical efficacy of intravenous followed by oral azithromycin monotherapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. The Azithromycin Intravenous Clinical Trials Group. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1796-802.
- Ekim N, Köktürk O, Levent E, Çilli A. Toplum kökenli pnömoni olgularında "Ardışık Tedavi". *Tuberk Toraks* 1999; 47: 172-8.
- Karlıkaya C, Hancı E, Öztürk D ve ark. Hastane tedavisi gerektiren pnömonilerde sefepimin etkinliği ve prognostik faktörler. *Solunum Hastalıkları Dergisi* 1999; 10: 106-14.
- Ünlü M, Cirit M, Orman A. Afyon ve ilçelerindeki hekimlerin toplum kökenli pnömonilerde tanısı ve tedavi yaklaşımları. *Akciğer Arşivi* 2002; 1: 9-16.

25. Mandell LA, File TM Jr. Short-course treatment of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 761-3.
26. Özlü T, Bülbül Y, Özsu S. Ulusal verilerle toplum kökenli pnömoniler. *Tuberk Toraks* 2007; 55: 191-212.
27. Awunor-Renner C. Length of antibiotic therapy in in-patients with primary pneumonias. *Ann Trop Med Parasitol* 1979; 73: 235-40.
28. Perez-Gorricho B, Ripoll M; PACE Study Group. Does short-course antibiotic therapy better meet patient expectations? *Int J Antimicrob Agents* 2003; 21: 222-8.
29. Harris CM, Lloyd DC. Consider short courses of antibiotics. *BMJ* 1994; 308: 919.
30. Peltola H, Vuori-Holopainen E, Kallio MJ; SE-TU Study Group. Successful shortening from seven to four days of parenteral beta-lactam treatment for common childhood infections: A prospective and randomized study. *Int J Infect Dis* 2001; 5: 3-8.
31. Canet JJ, Garau J. Importance of dose and duration of beta-lactam therapy in nasopharyngeal colonization with resistant pneumococci. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50 (Suppl 50): 39-43.
32. Schrag SJ, Pena C, Fernandez J, et al. Effect of short-course, high-dose amoxicillin therapy on resistant pneumococcal carriage: A randomized trial. *JAMA* 2001; 286: 49-56.
33. Guillemot D, Carbon C, Balkau B, et al. Low dosage and long treatment duration of beta-lactam: Risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA* 1998; 279: 365-70.
34. Pakistan Multicentre Amoxicillin Short Course Therapy (MASCOT) pneumonia study group. Clinical efficacy of 3 days versus 5 days of oral amoxicillin for treatment of childhood pneumonia: A multicentre double-blind trial. *Lancet* 2002; 360: 835-41.
35. Agarwal G, Awasthi S, Kabra SK, et al; ISCAP Study Group. Three day versus five day treatment with amoxicillin for non-severe pneumonia in young children: A multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 2004; 328: 791.
36. Camargos PA, Guimaraes MD, Ferreira CS. Benzathine penicillin for unilateral lobar or segmental infiltrates presumptively caused by *Streptococcus pneumoniae* in children 2-12 years old. *J Trop Pediatr* 1997; 43: 353-60.
37. Siegel RE, Alicea M, Lee A, Blaiklock R. Comparison of 7 versus 10 days of antibiotic therapy for hospitalized patients with uncomplicated community-acquired pneumonia: A prospective, randomized, double-blind study. *Am J Ther* 1999; 6: 217-22.
38. Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP, et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: A new treatment paradigm. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 752-60.
39. Dunbar LM, Khashab MM, Kahn JB, et al. Efficacy of 750 mg, 5 day levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia caused by atypical pathogens. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 555-63.
40. File TM Jr, Milkovich G, Tennenberg AM, et al. Clinical implications of 750 mg, 5 day levofloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1473-81.
41. Shorr AF, Khashab MM, Xiang JX, et al. Levofloxacin 750 mg for 5 days for the treatment of hospitalized fine risk class III/IV community-acquired pneumonia patients. *Respir Med* 2006; 100: 2129-36.
42. File TM Jr, Mandell LA, Tillotson G, et al. Gemifloxacin once daily for 5 days versus 7 days for the treatment of community-acquired pneumonia: A randomized, multicentre, double-blind study. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 112-20.
43. Mocan MZ, Mocan H, Sönmez M. Toplumsal kaynaklı pnömonilerde 3 günlük azitromisin tedavisi. ANKEM Kongresi, Bildiri Kitabçığı, Antalya 1997: 152.
44. Kiter G. Azitromisin'in erişkinde ağır olmayan toplum kökenli pnömoni tedavisinde kullanımı: Etkinlik ve güvenilirlik araştırması. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2000; 1: 11-5.
45. O'Doherty B, Muller O. Randomized, multicentre study of the efficacy and tolerance of azithromycin versus clarithromycin in the treatment of adults with mild to moderate community-acquired pneumonia. *Azithromycin Study Group. Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 828-33.
46. Roord JJ, Wolf BH, Gossens MM, Kimpen JL. Prospective open randomized study comparing efficacies and safeties of a 3 day course of azithromycin and a 10 day course of erythromycin in children with community-acquired acute lower respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2765-8.
47. Schönwald S, Gunjaca M, Kolacny-Babic L, et al. Comparison of azithromycin and erythromycin in the treatment of atypical pneumonias. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25 (Suppl A): 123-6.
48. Schönwald S, Barsic B, Klinar I, Gunjaca M. Three-day azithromycin compared with ten-day roxithromycin treatment of atypical pneumonia. *Scand J Infect Dis* 1994; 26: 706-10.
49. Schönwald S, Kuzman I, Oreskovic K, et al. Azithromycin: Single 1.5 g dose in the treatment of patients with atypical pneumonia syndrome-a randomized study. *Infection* 1999; 27: 198-202.
50. Drehobl MA, De Salvo MC, Lewis DE, Breen JD. Single-dose azithromycin microspheres vs clarithromycin extended release for the treatment of mild-to-moderate community-acquired pneumonia in adults. *Chest* 2005; 128: 2230-7.

51. Hoepelman IM, Mollers MJ, van Schie MH, et al. A short (3 day) course of azithromycin tablets versus a 10-day course of amoxicillin-clavulanic acid (co-amoxiclav) in the treatment of adults with lower respiratory tract infections and effects on long-term outcome. *Int J Antimicrob Agents* 1997; 9: 141-6.
52. Harris JA, Kolokathis A, Campbell M, et al. Safety and efficacy of azithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 865-71.
53. Kinasewitz G, Wood RG. Azithromycin versus cefaclor in the treatment of acute bacterial pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10: 872-7.
54. Tellier G, Niederman MS, Nusrat R, et al. Clinical and bacteriological efficacy and safety of 5 and 7 day regimens of telithromycin once daily compared with a 10 day regimen of clarithromycin twice daily in patients with mild to moderate community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 515-23.
55. Gordon EM, Blumer JL. Rationale for single and high dose treatment regimens with azithromycin. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23 (Suppl 2): 102-7.
56. Arman D. Antibiyotiklerin farmakokinetik ve farmakodinamiği. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ullusoy S (editörler). *Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003: 75-90.
57. Dennessen PJ, van der Ven AJ, Kessels AG, et al. Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1371-5.
58. Luna CM, Blanzaco D, Niederman MS, et al. Resolution of ventilator-associated pneumonia: Prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med* 2003; 31: 676-82.
59. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: A randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 2588-98.
60. Singh N, Rogers P, Atwood CW, et al. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 505-11.