

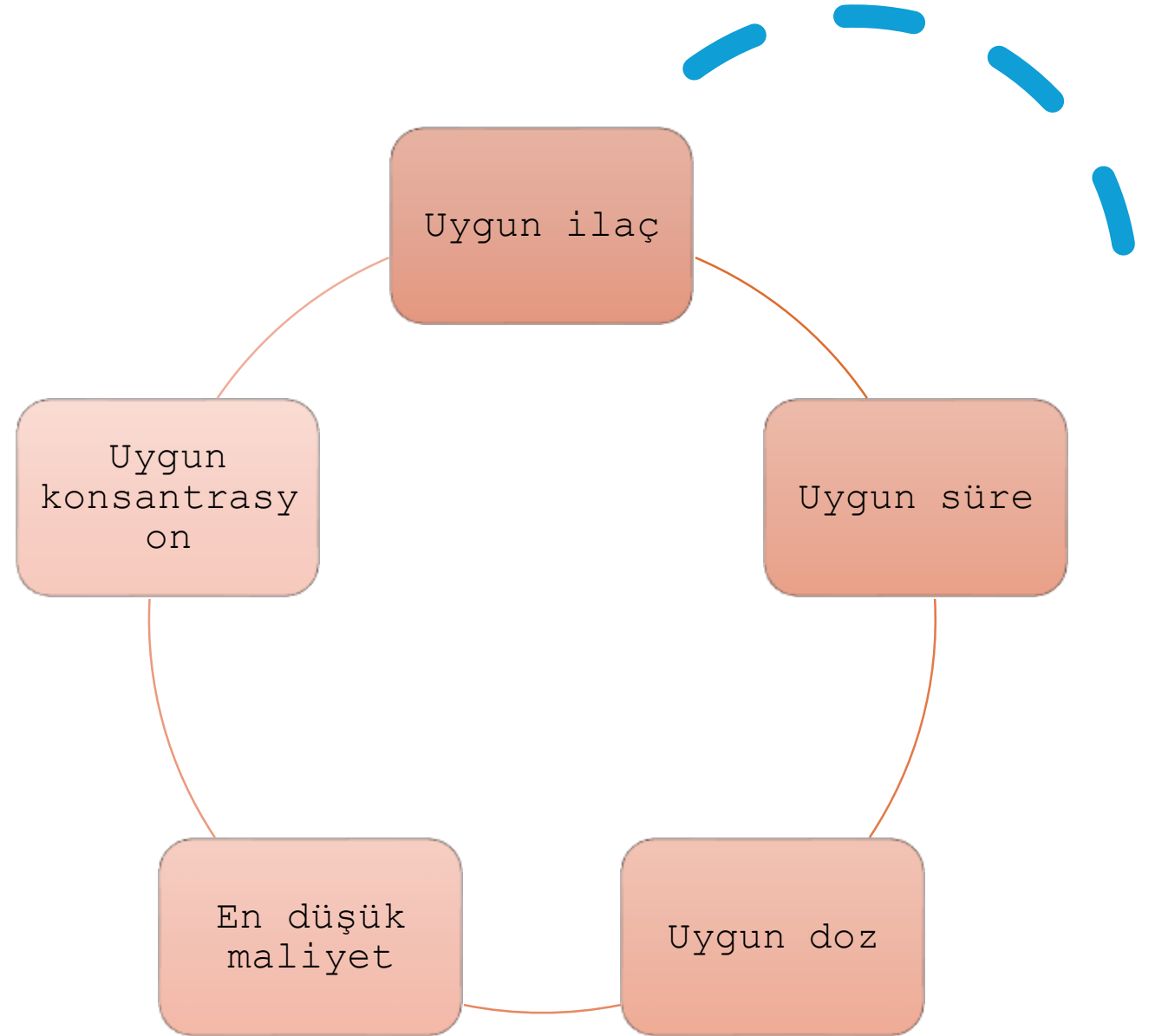


Kullanımı

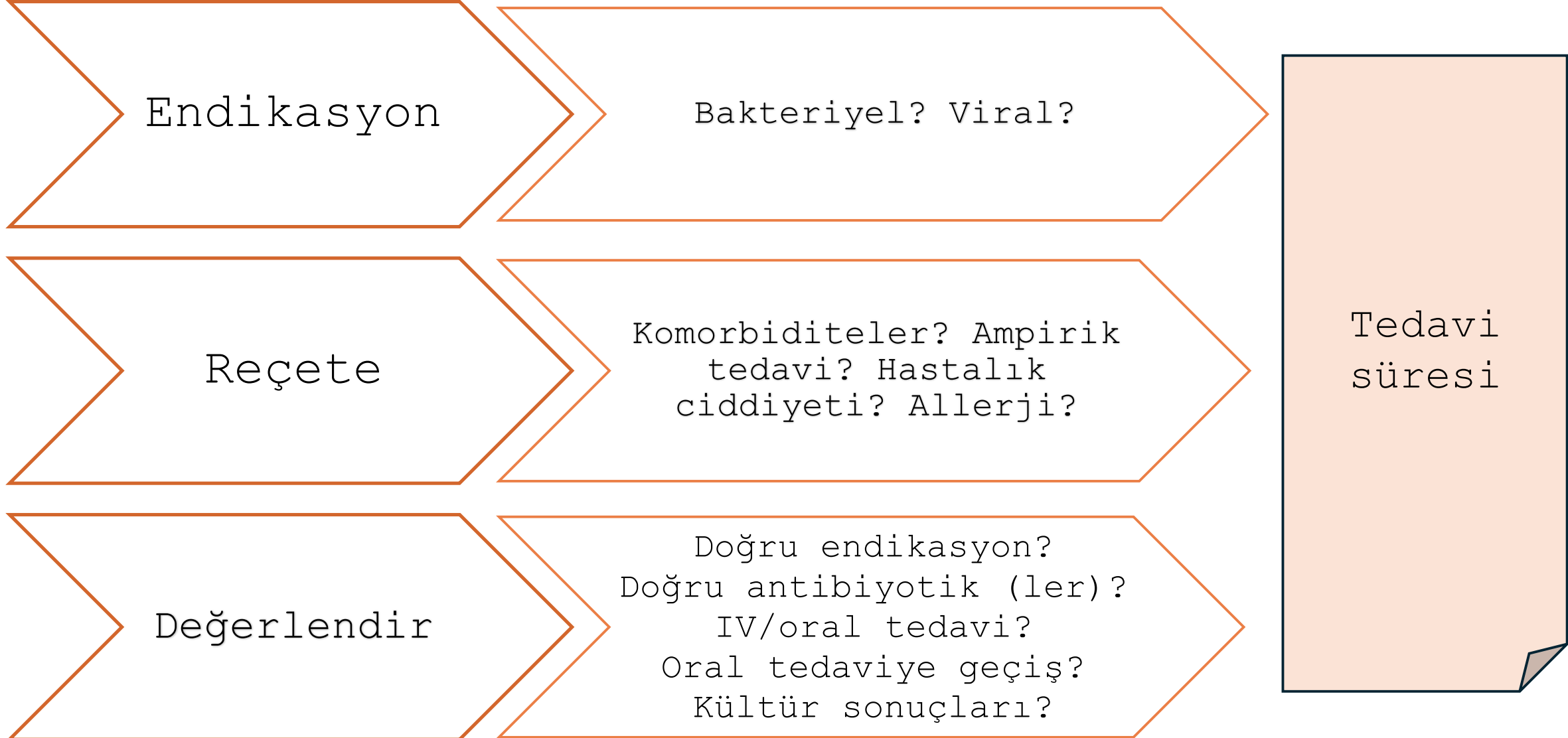
Toplumda Gelişen
Pnömoni
Kombinasyon
Gerekli mi?
Süreler Uygun mu?

Doç. Dr. A. Serra Özel

Akılcı antibiyotik kullanımı



Toplum Kökenli Pnömoni (TKP) akılcı antibiyotik kullanımı



Toplum Kökenli Pnömoni



- TKP; erken ve etkili antimikrobiyal tedavi çok önemli;
 - Gecikmiş ve uygunsuz tedavi artan mortalite ve ilaç direnci

Phua, et al. "The impact of a delay in intensive care unit admission for community-acquired pneumonia." *European Respiratory Journal* 36.4 (2010): 826-833.

- Patojenlerin tanımlanması zor (>%50 tespit edilemiyor)
- *S. pneumoniae*, çoğu ülkede TKP ile ilişkili en sık izole edilen patojen
- Ancak, atipik patojenlerin insidansı dünyada son dekatlarda %20-
%28 arasında artış eğilimi göstermiştir

Xu LY, Wang CC, Peng XX, Jiao Y, Zhao CZ, Zhang L, Ma L. Empirical antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia: a network meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist.* 2022 Sep;30:1-9.

TKP etyolojisindeki yeni gelişmeler



Yeni ve tekrarlayan enfeksiyon hastalıkları, moleküler teknolojisinde ilerlemeler, antibiyotik direnci, yaşam tarzı ve bağışıklamalar → TKP etiyolojisinde değişiklikler



S. pneumoniae hala yaygın bir TKP nedeni fakat artık bazı ülkelerde önde gelen neden değil



Coğrafi bölgelere göre farklı sıklık (Aşılanma oranlarındaki farklılıklar)



Tedavi seçimi lokal patojen dağılımı ve antimikrobiyal dirence göre ampirik olarak yapılır

Belirsizlikler

- TKP için optimal tedavi rejimi hala belirsizliğini koruyor



Her hastada atipik patojenleri ampirik olarak kapsamak gerekli midir?

Kombinasyon tedavisi monoterapiden üstün müdür?



sık bakteriyel etken
hâlâ

S. pneumoniae mı?



REVIEW

Open Access

Etiology of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review



Saeed Shoar¹ and Daniel M. Musher^{1,2*}

Sistematik review;

82.674 hasta; %77 yatis gerektiren pnömoni
İnsidans azalmakla birlikte *S. pneumoniae*
tanımlanabilen etkenler arasında en sık

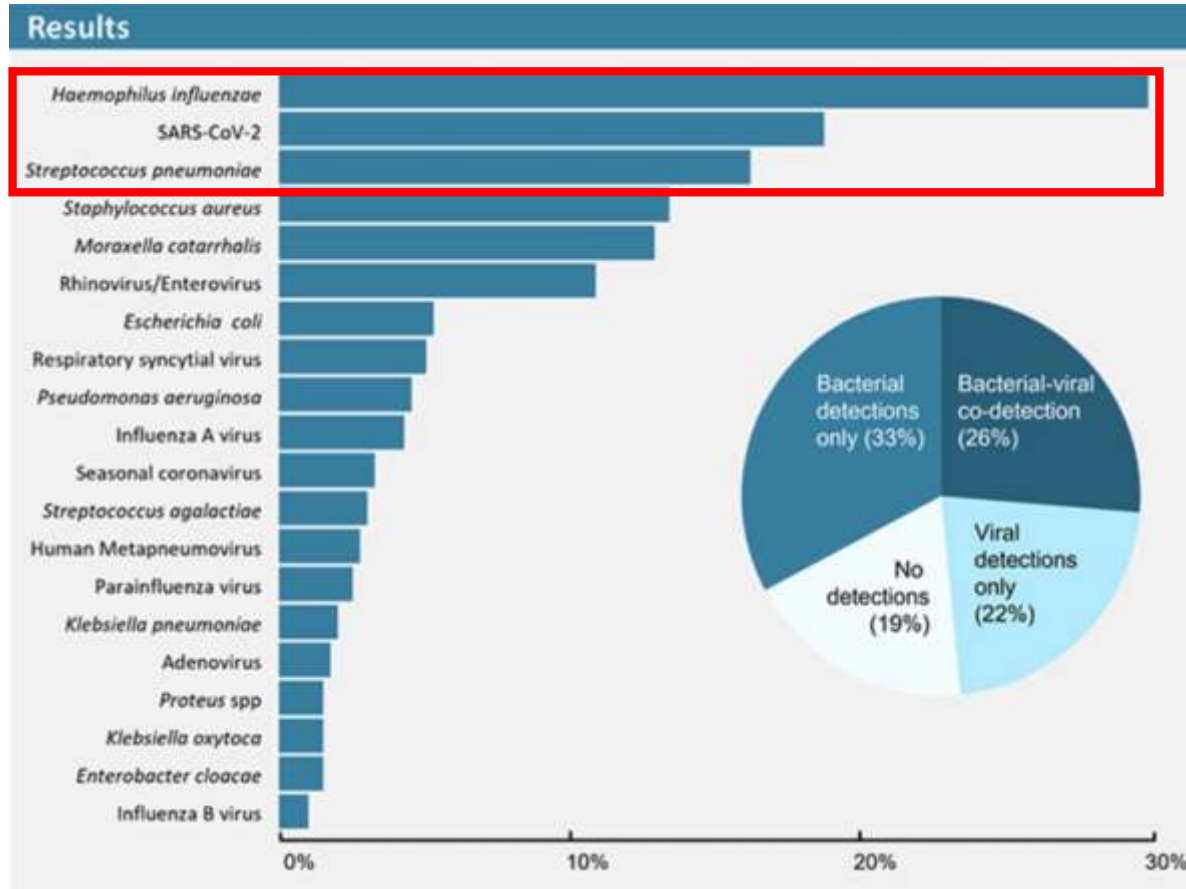
Table 2 Frequency of causative pathogens in CAP, stratified based on microbiologic techniques^a

Studies were deigned to recognize:	Bacteria only	Bacteria & 'atypicals' ^b	Bacteria, 'atypicals' & viruses	Modern Studies: Bacteria and:		
				PCR for 'atypicals'	PCR for viruses	PCR 'atypicals' & viruses
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	49.6	44.9	40.7	47.6	37.1	33.0
<i>Haemophilus influenzae</i>	13.8	14.0	9.7	15.6	7.2	8.6
<i>Haemophilus</i> (other)	3.3	3.8	0.2	3.1	0.1	0.1
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1.7	2.0	1.2	3.5	2.2	2.4
<i>Staphylococcus aureus</i>	9.1	4.8	3.7	5.9	4.7	3.9

M. pneumoniae % 4–11; *C. pneumoniae* % 2–7

Microbial aetiology of community-acquired pneumonia in hospitalised adults: A prospective study utilising comprehensive molecular testing

Dagfinn Lunde Markussen ¹, Øyvind Kommedal ², Siri Tandberg Knoop ², Marit Helen Ebbesen ², Rune Oskar Bjørneklett ³, Christian Ritz ⁴, Lars Heggelund ⁵, Elling Ulvestad ⁶, Sondre Serigstad ⁷, Harleen M S Grewal ⁶



- Norveç
- 384 yatan hasta (KOAİ hariç)
- %80 tespit edilen patojen
- En sık *H. influenzae*
- *S. pneumoniae* 3. sırada

- Çin, 2022; çok merkezli çalışma; **ağır pnömoni**;

- TKP en sık *H. influenzae* (*S. pneumoniae* 2. sırada)

Qu J , Zhang J , Chen Y , et al .Aetiology of severe community acquired pneumonia in adults identified by combined detection methods: a multi-centre prospective study in China[J].Emerg Microbes Infect,2022,11(1):556-566

- Çin, 2023; 3403 yatan hasta (%13 ağır pnömoni);

- **%21 hasta çoklu patojen**; en sık 2 etken

✓ *M. pneumoniae* (%11.05), *H. influenzae* (%10.67) .

✓ *S. pneumoniae* 6. sırada

Zhang, Lulu, et al. "Identification of priority pathogens for aetiological diagnosis in adults with community-acquired pneumonia in China: a multicentre prospective study." *BMC infectious diseases* 23.1 (2023): 231.

Türkiye'de
yaygın etkenler?



- 218 ayaktan hasta (%62.8 etiyolojik ajan tespit edilmiş)
 - En sık *S.pneumoniae* (%14.7), *M.pneumoniae* (%13.8) ve RSV (%10.1)
 - Olguların %35.8'inde tipik patojenler; %20 atipik patojenler

Köksal I, et al. Etiological agents of community-acquired pneumonia in adult patients in Turkey; a multicentric, cross-sectional study. Tuberk Toraks 2010; 58: 119-27.

- 2013; 72 olgu: **Viruslar en sık infeksiyon etkeni (%57.1) iken, viruslarla birlikte diğer etkenlerin mikst infeksiyon yapma oranı %48.2**

➤ Tek patojen olarak saptanan bakteriyel etkenler sıklık sırasına göre;

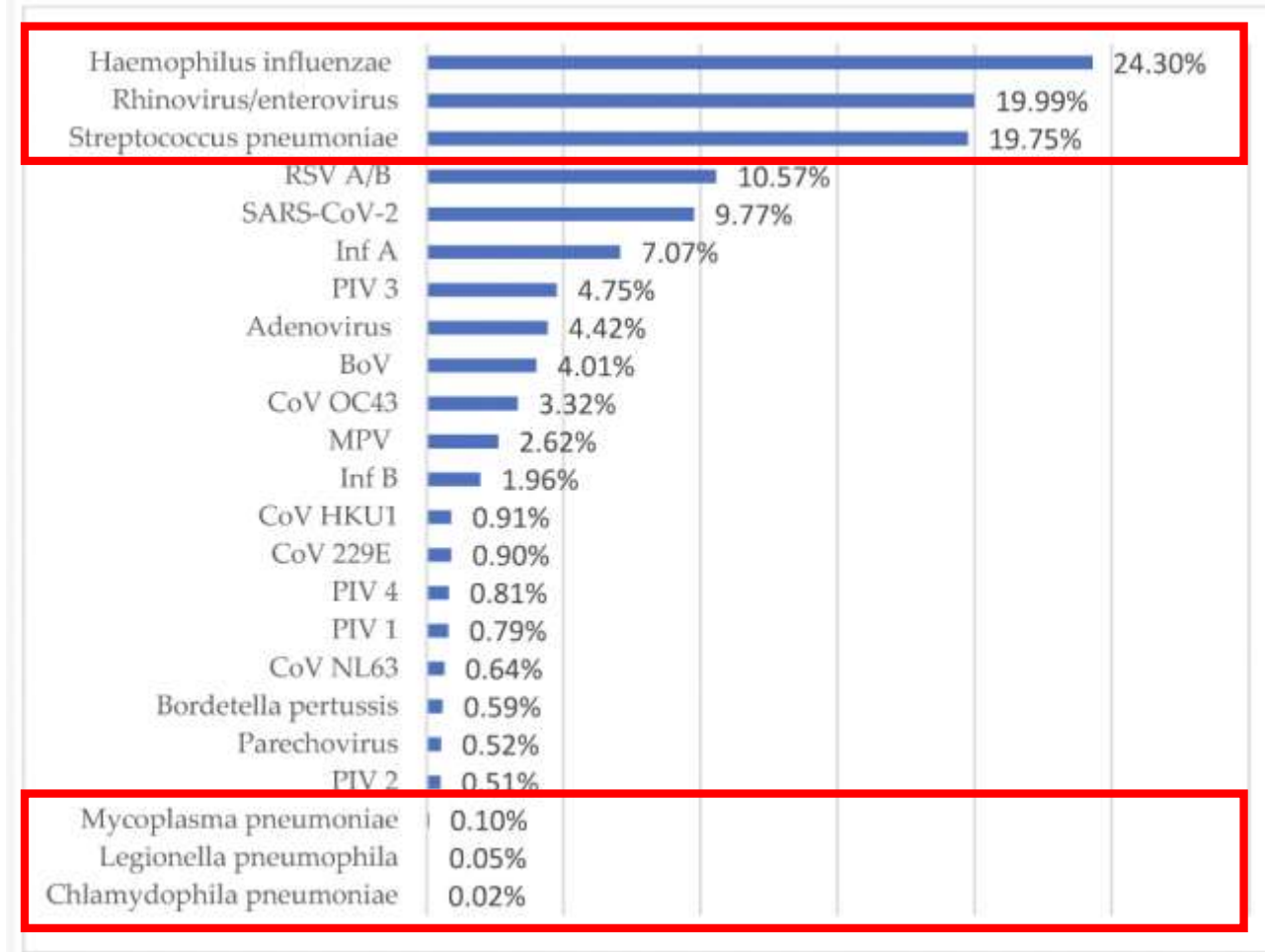
- ✓ ***C. pneumoniae*** (%28.6), *M. pneumoniae* (%25.0), *S. pneumoniae* (%10.7), *H. influenzae* ve *M. catarrhalis* (%7.1)

Sever, Fidan, et al. "Türkiye'de Toplum Kökenli Pnömoni Etiyolojisi ve Epidemiyolojisi." Turkish Thoracic Journal/Türk Toraks Dergisi 14.1 (2013).

- 2019-2020; YBÜ ağır pnömoni ➔ TKP en sık ***S. pneumoniae*** (%28.5 atipik etken)

Karakök, Taliha, et al. "Ağır Pnömoni Tanılı Hastaların Endotrakeal Aspirat Örneğinde Pnömoni Etkenlerinin Kültür ve Multiplex Polimeraz Zincir Reaksiyonu Yöntemi ile Araştırılması." Klimik Journal/Klimik Dergisi 35.3 (2022).

- 2021-2023 arası 9354 hasta 11.048 solunum örneği
- Çoğu hafif pnömoni
- Yatan ve ayaktan hastalar
- En sık virüsler → en sık rinovirüs
- 2. en sık; bakteriyel patojenler → en sık *H. influenzae*



İkili
tedavi
gerekli
mi?

Makrolidlerin anti- inflamatuvar etkisi

Hava yolu epitel bütünlüğünün
korunması,

Mukus üretiminin azaltılması,

Proinflamatuvar sitokinlerin
inhibisyonu,

Makrofaj fagositozu,

T hücre aracılı bağışıklığın
azaltılması

Erişkinlerde Toplumda Gelişen Pnömoniler Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu 2021

Ayaktan hastalar

Tablo 5. Grup 1a ve 1b olası etkenler ve empirik tedavi için antibiyotik seçenekleri

	Olası etkenler	Önerilen antibiyotikler
Grup 1a (kronik hastalığı olmayanlar)	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Amoksisilin
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> *	Amoksisilin
	<i>Chlamydia pneumoniae</i> *	+
	Virüsler	Makrolid ya da doksisiklin **
Grup 1b (kronik hastalığı olanlar)	Grup 1a bakterileri	2. – 3. kuşak oral sefalosporin
	<i>Haemophilus influenzae</i>	2. – 3. kuşak oral sefalosporin
	Enterik gram negatif basiller	+
		Makrolid ya da doksisiklin**
		Amoksisilin-klavulanik asit
		Amoksisilin-klavulanik asit
		+
		Makrolid ya da doksisiklin**
		Solunum kinolonu ile monoterapi***

* Bu bakteriler pnömoniye tek başlarına ya da diğer bir bakteriyle birlikte (karma enfeksiyon) yol açabilirler

** Sendromik yaklaşım gözetilerek karar verilmelidir.

*** Beta-laktam + makrolid/doksisiklin kombinasyonu düşünülen hastalarda, gastrointestinal sorunlar ya da ilaç allerjisi öyküsü ya da son 3 ayda beta-laktam kullanma öyküsü varsa, bu kombinasyon yerine tek başına bir solunum florokinolonu kullanılması daha uygundur. Kinolonlar klinik ve radyografik olarak tüberküloz olasılığı olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Tipik veya
atipik
pnömoni
ayrımı
klinik,
radyolojik
ve
laboratuvar

Time trends

Country/area-specific time trends of the percentage of invasive isolates (blood and cerebrospinal fluid) for a given microorganism that are resistant to a certain antibiotic.

Microorganism

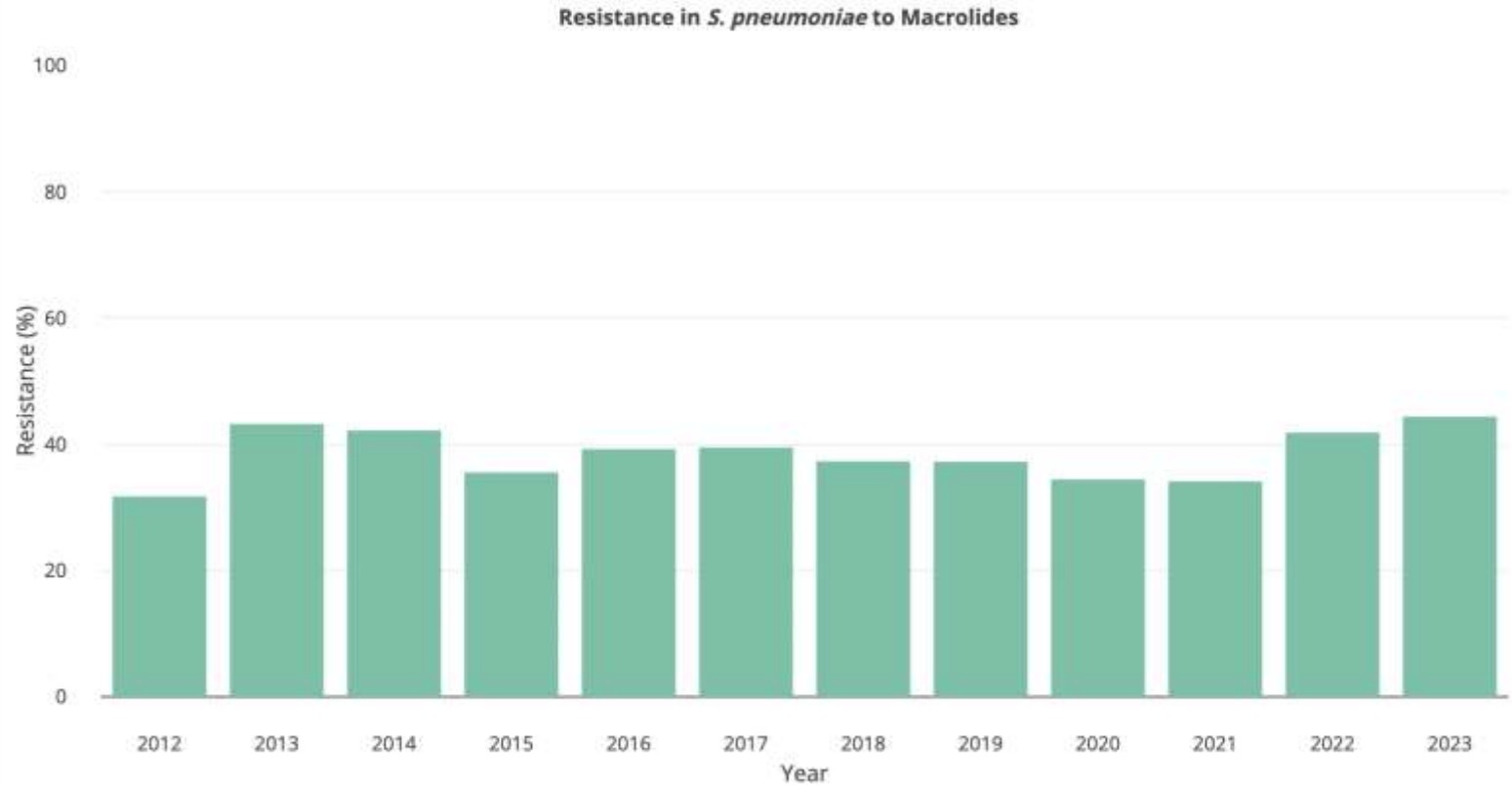
Streptococcus pneumoniae

Antibiotic

Macrolides

Country/area (Max 5 selected)

Türkiye



Ülkemizde pnömoniklerde makrolid direnci %33-51
→ **makrolid monoterapisi**



AMERICAN THORACIC SOCIETY
DOCUMENTS

Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired
Pneumonia

An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and
Infectious Diseases Society of America

Joshua P. Metlay*, Grant W. Waterer*, Ann C. Long, Antonio Anzueto, Jan Brozek, Kristina Crothers, Laura A. Cooley,
Nathan C. Dean, Michael J. Fine, Scott A. Flanders, Maria R. Griffin, Mark L. Metersky, Daniel M. Musher,
Marcos I. Reshepo, and Cynthia G. Whitney; on behalf of the American Thoracic Society and Infectious Diseases
Society of America

This official clinical practice guideline was approved by the American Thoracic Society May 2019 and the Infectious Diseases Society of America
August 2019

ATS/IDSA Rehberleri 2019 Ayaktan Tedavi



Komorbidite yok veya MRSA ya da
P. aeruginosa için risk faktörü
yok

Amoksisilin yada

Doksisiklin ya da

Makrolid (lokal pnömokokal direnç <%25 ise)

Komorbidite varsa kombinasyon tedavisi

Amoksisilin-klavulanik asit veya sefalosporin

+ makrolid/doksisiklin

Veya tekli solunum florokinolonu

ATS/IDSA Rehberleri 2019

Ayaktan Tedavi

Dar
spektrumlu
tedavi kötü
sonuca
sebeptir

Komorbiditesi olan hastalarda neden kombinasyon rejimi?

- B-laktamaz üreten *H. influenzae*
 - Birçok enterik gram negatif basil
 - MSSA
 - *M. pneumoniae* ve *C. pneumoniae*
 - Makrolid ve doksisisiklin dirençli *S. pneumoniae*
- kapsanmalı

Metlay, Joshua P., et al. "Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America." American journal of respiratory and critical care medicine 200.7 (2019): e45-e67.

Türk Toraks Derneği, Yatış gerektiren hastalar

Tablo 7. Hastaneye (servise ya da yoğun bakım birimine) yatan pnömonili hastalarda olası etkenler ve antibiyotik önerileri

	Olası etkenler	Önerilen antibiyotikler
Dirençli etken için risk faktörü [§] olmayan hastalar	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3. kuşak anti- <i>Pseudomonas</i> olmayan sefalosporin (3KSef)
	<i>Legionella pneumophila</i>	+
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Makrolid
	Enterik Gram negatif basiller	Betalaktam+betalaktamaz inhibitörü (BL+BLİ)
	<i>Staphylococcus aureus</i>	+
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Makrolid
	Virüsler	Solunum florokinolonu (servise yatan hastalar)
		3KSef ya da BL+BLİ + solunum florokinolonu (YBÜ'ne yatan hastalar)†
Dirençli etken için risk faktörü [§] olan hastalar‡	Risk faktörü olmayan hastalardaki etkenler	Anti- <i>Pseudomonas</i> beta-laktam*
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	+
	Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üreten enterik Gram negatif basiller	Siprofloksasin
		Anti- <i>Pseudomonas</i> beta-laktam*
		+
		Aminoglikozid
		+
		Makrolid [§]

YBÜ yatışı → tek başına solunum kinolonu önerilmiyor (yeterli veri yok) Kombinasyon tedavisi öneriliyor

ATS/IDSA Rehberleri 2019

Yatarak Tedavi

- Ağır olan veya olmayan **tüm yatan hastalarda** hastalık ciddiyetinden bağımsız olarak **kombinasyon** tedavisi öneriliyor.
- Kombinasyonda mortalite daha düşük

Türk Toraks Derneği

Hastaneye yatan **ağ ır pnö monili** hast
yapılan epidemiyolojik ç alış malarda,



Beta-laktam (BL) → makrolid (M)
eklenmesi;

→ Mortalite ve hastanede kalıs, sü resini
azaltmış

o Atipik kapsanması? Makrolidlerin
antiinflamatuvar etkisi?

Avrupa ve Latin Amerika Rehberleri

Intensive Care Med (2023) 49:615–632
<https://doi.org/10.1007/s00134-023-07033-8>

GUIDELINES

ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the
management of severe community-acquired
pneumonia



Şiddetli TKP
(yoğun bakım
ihtiyacı olan)



3–5 gün **Makrolid eklenmesi** öneril

Martin-Loeches, Ignacio, et al. "ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia." Intensive care medicine 49.6 (2023): 615-632.

Sofa 2 ve üzeri, **SIRS tablosunda TKP;**

BL+M kombinasyon kolunda erken klinik yanıt oranı daha yüksek

Giamarellos-Bourboulis, Evangelos J et al. Clarithromycin for early anti-inflammatory responses in community-acquired pneumonia in Greece (ACCESS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2024; 12, Issue 4, 294 - 304

Ağır olmayan TKP;

BL kolunda kombinasyon koluna göre taburcu olma süresi daha uzun

Bai, Anthony D. et al. Comparative Effectiveness of First-Line and Alternative Antibiotic Regimens in Hospitalized Patients With Nonsevere Community-Acquired Pneumonia. *CHEST* 2024, Volume 165, Issue 1, 68 - 78

Şiddetli TKP



Önceki birkaç retrospektif ve küçük prospektif çalışma,

BL+M → **şiddetli TKP** daha düşük mortalite

Ceccato A, Cilloniz C, Martin-Loeches I, et al. Effect of combined β -lactam/macrolide therapy on mortality according to the microbial etiology and inflammatory status of patients with community-acquired pneumonia. Chest 2019; 155:795-804.

Restrepo MI, et al. Impact of macrolide therapy on mortality for patients with severe sepsis due to pneumonia. Eur Respir J 2009; 33:153-9.



Diğer randomize kontrollü çalışmalarda **şiddetli pnömonilerde;**

BL monoterapi / BL+M kombinasyon tedavisi

30 veya 90 günlük mortalite benzer

Garin N, Genné D, Carballo S, et al. β -lactam monotherapy vs β -lactam-macrolide combination treatment in moderately severe community-acquired pneumonia: a randomized noninferiority trial. JAMA Intern Med 2014; 174: 1894-901.

Giamarellos-Bourboulis, Evangelos J., et al. "Clarithromycin for early anti-inflammatory responses in community-acquired pneumonia in Greece (ACCESS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial." The Lancet Respiratory Medicine 12.4 (2024): 294-304.

Empirical antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia: a network meta-analysis

Lu-Yan Xu*, Can-Can Wang, Xiao-Xiao Peng, Ying Jiao, Cui-Zhu Zhao, Li Zhang, Li Ma

Department of General Medicine, Daxing District People's Hospital, Capital Medical University, Beijing, China

Farklı şiddetli
pnömoni kliniği
alt analiz
yapılamamış



5009 hastanede yatan TKP hastası; Meta-analiz



Florokinolon (FK) monoterapi, BL monoterapi ve BL-M kombinasyon tedavisi



Klinik, mikrobiyolojik başarı ve mortalite benzer



FK monoterapisi daha az istenmeyen etki

Addition of Macrolide Antibiotics for Hospital Treatment of Community-Acquired Pneumonia

Jia Wei,^{1,*} A. Sarah Walker,^{1,2,3,a} and David W. Eyre^{2,3,4,5,a}

- 8872 hasta
 - Hastane yatışı gerektiren pnömoni
 - En sık etken *S. pneumoniae* (%95 penisilin S), atipik etkenler nadir
 - ✓ 30 günlük mortalite
 - ✓ Hastaneden taburcu olma süresi
 - ✓ SOFA skorunda azalma
- BL monoterapisi /
BL+M kombinasyonu benzer



Süreler
uygun mu?

Türk Toraks Derneği

Toplam tedavi süresi en az 5
gün

Dirençli enfeksiyonlarda en az
7 gün

Ateş düştükten ve klinik
stabil olduktan (vital
bulgular, oral alım ve bilinç
durumu tümüyle normale
döndükten) sonra kesilebilir

ATS/IDSA Rehberleri 2019



Klinik yanıt almış olmak koşulu ile 5 günden kısa olmayacak şekilde



Çoğu hasta ilk 48 ila 72 saat içinde klinik stabiliteye ulaşacağından bu hastalarda toplam **5 günlük** bir tedavi süresi uygun



TKP MRSA or *P. aeruginosa* şüphesi → 7 gün



Randomize çalışmalara, sistematik incelemelere ve 5 günlük tedaviyi destekleyen kılavuzlara rağmen;

➔ TKP'li hastaların çoğunun aşırı uzun süreli antibiyotik almakta

(sıklıkla 7-10 günlük reçeteler)

Yi SH, et al. Duration of antibiotic use among adults with uncomplicated community-acquired pneumonia requiring hospitalization in the United States. Clin Infect Dis 2018; 66: 1333-41.
Vaughn, V. M. Et al (2019). Excess Antibiotic Treatment Duration and Adverse Events in Patients Hospitalized With Pneumonia. Annals of Internal Medicine, 171(3), 153.



Uzun tedavi verilmesinin sebebi
Antibiyotik direncini ve

Yeniden yatışı önleyeceği **inancı**

Spellberg B. The new antibiotic mantra—"shorter is better". JAMA Intern M 176: 1254-55.



Sistematik Review ve Meta-analiz



≤ 6 gün ve ≥ 7 günlük tedavi



Ayaktan, yatan hastalar ve ağır pnömonili hastalar dahil etkinlik benzer



Kısa tedavi süreleri daha düşük mortalite, daha az advers etki

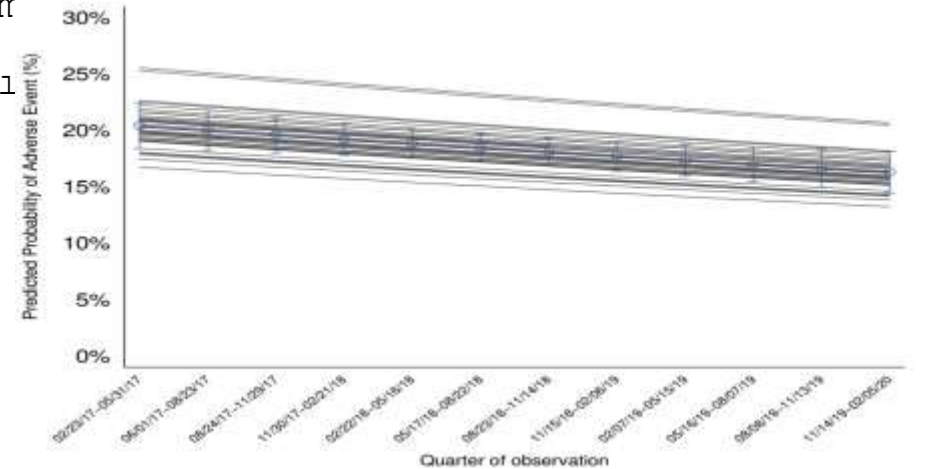
Tansarli GS, Mylonakis E. 2018. Systematic Review and Meta-analysis of the Efficacy of Short-Course Antibiotic Treatments for Community-Acquired Pneumonia in Adults. Antimicrob Agents Chemother 62:10.1128/aac.00635-18.

A Statewide Collaborative Quality Initiative to Improve Antibiotic Duration and Outcomes in Patients Hospitalized With Uncomplicated Community-Acquired Pneumonia

- Daha az advers etki
- Ölüm, acil başvurusu ve yeniden yatış oranları benzer

- Hastanede; unkomplike TKP, 6553 hasta
- **5±1** günlük tedavi süresi uygulaması 3 yıl içinde %22'den %45.9'a çıkarılmış
 - o Dirençli etkenler ile olan

pnör
yapı



Short-course antibiotic therapy of 5 days in community-acquired pneumonia (CAP5): study protocol for a randomised controlled trial

Simone Bastrup Israelsen ¹, Sandra Tingsgård ², Louise Thorlacius-Ussing ², Andreas Knudsen ³, Birgitte Lindegaard ⁴, Isik S Johansen ⁵, Lone Hagens Mygind ⁶, Pernille Ravn ⁷, Thomas Benfield ²

564 hasta

İmmunkompetan, yatış gerektiren TKP

<48 saat klinik yanıt alınmış (ateş düşen, oksijen ihtiyacı kalmayan, vitalleri stabil olan)

5 gün veya 7 ve üzeri gün antibiyotik tedavisi alan hastalar randomize edilmiş

90 içinde yeniden yatış ve mortalite benzer

Discontinuing β -lactam treatment after 3 days for patients with community-acquired pneumonia in non-critical care wards (PTC): a double-blind, randomised, placebo-controlled, non-inferiority trial

- Fransa; çift kör, randomize, plasebo kontrollü, non-inferiority çalışma
- Hastane yatışı; orta şiddette TKP 310 hasta, ortalama yaş 73
 - YBÜ, ciddi solunum yetmezliği, septik şok hariç
- B-laktam tedavi
- **3. günde klinik yanıt alınan** hastalarda;
 - **3 günlük** tedavi süresi; ilave **5 günlük** tedavi süresine göre non-inferior

Sonuç

- Şiddetli TKP tedavisinde BL+M kombinasyonu önerilmektedir
- Hafif - Orta şiddetli pnömonilerde daha fazla BL monoterapi çalışmasına ihtiyaç duyulmaktadır
- Hastane yatışı olan, dirençli etkenler için risk faktörü olmayan ve klinik yanıt alınan hastalarda antibiyotik tedavisi 5 günü



Teşekkürler

