

# Ketolid grubu ilk antibiyotik: Telitromisin

## *Telithromycin: The first ketolide antibiotic*

Ömer Küçükbaşmacı

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

İletişim/Correspondence: Ömer Küçükbaşmacı Adres/Address: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 34098 Cerrahpaşa/İstanbul Tel: 0212 4143000/22751 e-posta: obasmaci@istanbul.edu.tr

### ÖZET

Telitromisin ketolid grubu antibiyotiklerin ilk örneğidir. Özellikle toplum kökenli solunum yolları enfeksiyonları patojenlerine karşı iyi bir aktivite göstermektedir. Bu derlemede telitromisinin yapısı, etki mekanizması, direnç gelişimi ve antibakteriyel aktivitesi incelenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Telitromisin, ketolid, *Streptococcus pneumoniae*

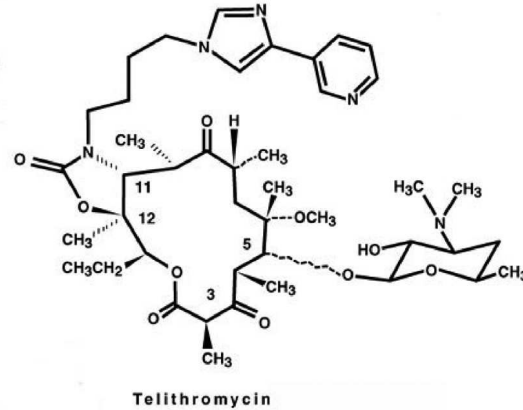
### SUMMARY

Telithromycin, the first member of the ketolide antibiotics, has good activity against community acquired respiratory pathogens. This review summarizes the structure, the mechanisms of action, resistance development and antibacterial activities of telithromycin.

**Keywords:** Telithromycin, ketolide, *Streptococcus pneumoniae*

### GİRİŞ

Telitromisin klinik kullanıma giren ilk ketolid grubu antibiyotiktir. Ketolid grubu antibiyotikler yapısal olarak 14 üyeli makrolidlere benzemektedirler. Telitromisin bir eritromisin derivesi olmasına rağmen makrolidlerden belirgin derece farklıdır. Ketolidler L-cladinose şekeri yerine 3-keto grubu içermektedir ve 6. pozisyonlarında hidroksi grubu yerine methoksi grubu taşırlar. Telitromisin ayrıca C11/C12 pozisyonunda siklik karbamat yan zinciri içermektedir (1,2). Bu farklılıklar telitromisinin farmakokinetik stabilitesini arttırmakta, spektrumunu geliştirmekte ve direnç gelişimine karşı makrolidlerden daha farklı olmasını sağlamaktadır. Telitromisin yapısı şekil 1’de verilmiştir. Telitromisin temel olarak toplum kökenli solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisi amacıyla geliştirilmiştir (3, 4).



Şekil 1: Telitromisin yapısı (Kaynak 9’dan değiştirilerek alınmıştır).

### Etki Mekanizması

Telitromisin antibakteriyel etkisi makrolidler gibi bakterilerin 50S ribozomlarıyla etkileşime girerek protein sentezini inhibe etmek şeklindedir, ikincil olarak da 50S alt biriminin oluşmasını engellemektedir. Telitromisin bakteri 50S ribozom-

larının 23S rRNA altünitesine bağlanarak etkisini gösterir. 23S rRNA 5 domaininden oluşmaktadır (5-7). Hem makrolidler hem de telitromisin II ve V numaralı domaine bağlanırlar ancak telitromisinin bağlanma şekli ve gücü daha farklıdır. Dirençli kökenler domain V'in yapısında değişiklik yaparak makrolidlere direnç kazanırlar. Öte yandan telitromisin domain II'ye daha sıkı tutunarak domain V'teki değişikliklerin üstesinden gelebilmektedir. Telitromisinin ribozomlara bağlanma oranı eritromisinden on kat, klaritromisinden altı kat daha fazladır. Daha sıkı tutunmayı C11/12 pozisyonundaki farklılıklar sağlamaktadır. Bunun yanı sıra telitromisin ribozomların 50S ve 30S altbirimlerinin oluşumunu da bloke edebilmektedir (7-9).

### Direnç Gelişimi

Ketolid sınıfı antibiyotiklerin geliştirilmesindeki temel amaç başta *Streptococcus pneumoniae* olmak üzere solunum yolları patojenlerinde rastlanan makrolid direncinin üstesinden gelmektir. Makrolidlere direnç gelişiminde Gram pozitif bakterilerde başlıca iki mekanizma rol oynamaktadır. Birincisi pompa (eflüks) mekanizması ile antibiyotiğin dışarı atılması ikincisi hedef bölge değişikliğidir. Hedef bölge değişikliği 23S rRNA de bulunan domain V'te bulunan adeninin mono veya dimetilasyonuyla gerçekleşmektedir. Bu direnç erm (eritromisin ribozom metilasyon) geni tarafından kodlanmaktadır. Hedef bölgedeki metilasyon erm geni tarafından kodlanan metiltransferaz tarafından gerçekleştirilmektedir. Linkozamid ve streptogramin B grubu antibiyotikler makrolidlerden yapısal olarak farklı olsa da bakteri ribozomlarında ortak bağlanma bölgesi kullanmaktadır. Bundan dolayı hedef bölge değişikliği MLS<sub>B</sub> grubu antibiyotiklerde çapraz dirence neden olmaktadır ve MLSB direnç fenotipi olarak adlandırılır (4,10). MLSB direnci konstitif (sürekli) ya da indüklenebilir (sadece antibiyotik varlığında) tarzda olabilir. Telitromisin 3. pozisyonunda L-cladinose şekeri içermediğinden MLSB direncini indüklemeyebilir ve bu direnç fenotipinden etkilenmez.

Telitromisin konstitif tipteki MLSB direncine sahip *S.pneumoniae* suşlarına oldukça etkili bulunurken aynı direnç paternine sahip *Streptococcus pyogenes* ve *Staphylococcus aureus* suşlarına etkili değildir (4,8,9).

Bir başka önemli direnç mekanizması ise stafilkoklar ve streptokoklarda varlığı gösterilen pompa ile antibiyotiğin aktif olarak dışarı atılmasıdır. Bu direnç şeklinde; membrana bağlı proteinler 14-ve 15-üyelik makrolidleri (eritromisin, klaritromisin, azitromisin) aktif olarak bakteri dışına pompalar. Bu proteinler mef geni tarafından kodlanmaktadır. Bu tip dirençten telitromisin, linkozamidler ve streptograminler etkilenmemektedirler (8,9).

### Antibakteriyel Aktivite

Telitromisin solunum yollarının tüm önemli patojenlerine karşı etkinlik sağlamaktadır. Yapılan birçok in vitro çalışmayla etkinliği gösterilmiştir. Solunum yolları infeksiyonlarının başta gelen bakteri etkeni olan *S.pneumoniae*'ye etkisi birçok in vitro çalışmada gösterilmiştir. Telitromisinin; makrolidlere, kinolonlara ve  $\beta$ -laktamlara göre *S.pneumoniae*'ye etkisi 4-8 kat daha fazladır. Birçok çalışmada telitromisin etkinliği (0.008-0.5mg/L) arasında bulunmuştur (8,9,11-15). Telitromisin için duyarlılık sınırları tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1.** The Clinical and Laboratory Standards Institute tarafından önerilen MİK değerleri

	Duyarlı (mg/l)	Orta duyarlı (mg/l)	Dirençli (mg/l)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤1	2	≥4
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤1	2	≥4
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤4	8	≥16

Telitromisin hem penisilin duyarlı hem de penisilin dirençli *S.pneumoniae* suşlarına etkin bulunmuştur (14). Telitromisin aynı zamanda makrolid dirençli pnömokoklara direnç mekanizmasına bağlı olmaksızın etkili bulunmaktadır (3,8,9,11,15). Ülkemizde son yıllarda yapılan çok merkezli bir çalışmada 260 pnömokok suşundan sadece biri

telitromisine orta duyarlı bulunurken (16), İstanbul'da iki büyük üniversite hastanesinde ortak yapılan bir çalışmada *S.pneumoniae* kökenlerinin hepsi duyarlı bulunmuştur (17).

Tonsillofarenjitin başlıca bakteriyel etkeni olan *S.pyogenes*'e karşı telitromisin birçok çalışmada etkin bulunmuştur. Protekt çalışmasında tedavide seçkin ilaç olan penisilin için MİK<sub>90</sub> 0.06mg/L bulunurken, telitromisin için MİK<sub>90</sub> 0.03mg/L bulunmuştur (18). Ülkemizde yapılan çok merkezli çalışmada *S.pyogenes* için MİK<sub>90</sub> ≤0.03mg/L olarak saptanmıştır (16). Telitromisin eritromisine dirençli *S.pyogenes* kökenlerinin çoğuna etkin gözükmektedir. *S.pyogenes* için temel makrolid direnci pompa ve indüklebilir MLS<sub>B</sub> direncidir fakat pnömokoklardan farklı olarak *S.pyogenes* suşlarının konstüitif MLS<sub>B</sub> direncinden etkilendiği unutulmamalıdır (4,8,9). Son zamanlarda yapılan çok merkezli uluslararası bir çalışmada *S.pyogenes* suşlarında telitromisin direnci 2002-03 yılları arasında %1.8 iken 2004-05 yılları arasında %5.2 bulunmuştur (19).

Genel olarak telitromisin metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA) suşlarına etkili bulunurken, metisilin dirençli *S.aureus* (MRSA) suşlarına etkisiz bulunmaktadır. Eritromisin duyarlılığı telitromisinin *S.aureus* aktivitesi üzerine etkili bir rol oynamaktadır; indüklebilir MLS<sub>B</sub> tipte eritromisin direnci bulunan suşlar telitromisine duyarlı bulunurken, konstüitif tipte dirençli olanlara telitromisin etkisiz kalmaktadır (11,13,20). Telitromisinin enterokok etkinliği sınırlıdır (21). Viridans grubu streptokoklar, *Listeria monocytogenes* ve çeşitli difteroid bakterilere etkili bulunmuştur (22).

Telitromisin *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Vibrio spp.*, *Campylobacter jejuni*, *Pleisomonas shigelloides* ve *Aeromonas hydrophilia* gibi çeşitli Gram negatif bakterilere etkisizdir (4,8,9). Öte yandan önemli solunum yolları patojenleri olan *Moraxella catarrhalis* ve *Haemophilus influenzae*'ye etkilidir (11,14,23,24). *H.influenzae* için MİK değerleri

*S.pneumoniae* ve *S.pyogenes*'e göre daha yüksek bulunmaktadır. Makrolidlerle karşılaştırıldığında *H.influenzae* için MİK değerleri azitromisinle eşdeğer klaritromisin ve eritromisinden daha iyi bulunmaktadır (14,23). Telitromisin *M.catarrhalis* için mükemmel in vitro aktivite göstermektedir (0.004–0.5 mg/L) (14,23,24). Telitromisin duyarlılığı *H.influenzae* ve *M.catarrhalis* için β-laktamaz üretimiyle ilişkili bulunmamaktadır (14,23).

Solunum yolları infeksiyonlarının ampirik tedavisinde akla gelecek mikroorganizmalar arasında kuşkusuz *Chlamydomphila pneumoniae*, *Legionella pneumophilia* ve *Mycoplasma pneumoniae* bulunmalıdır (4,8,9). Telitromisin *L.pneumophilia*'ya karşı in vitro oldukça etkili bulunmuştur (25). Klinik *M.pneumoniae* suşları ile yapılan bir çalışmada; telitromisin, azitromisin ve klaritromisine göre 2–3 kat daha etkili bulunmuştur (26). *C.pneumoniae*'ye karşı telitromisin bakterisidal bulunurken, azitromisin ve eritromisinden daha etkin bulunmuş, klaritromisinden daha az aktif bulunmuştur (4,8,9). Telitromisin, *Neisseria gonorrhoeae* (MİK<sub>90</sub> 0.25 mg/L) ve *Ureaplasma urealyticum* (MİK<sub>90</sub> 0.25 mg/L) suşlarına karşı oldukça etkili bulunmuştur (27).

#### Farmakokinetik-Farmakodinami

Telitromisin vücuda alındıktan sonra karaciğer ve gastrointestinal sistem tarafından metabolize edilir. Biyoyararlanım oranı yaklaşık %57'dir. Alınan gıdalar telitromisin absorpsiyonunu etkilemez. Yedi gün boyunca günde 800mg tek doz telitromisin verilen sağlıklı gönüllülerde serum tepe konsantrasyonuna (C<sub>max</sub>=2.27µg/ml) yaklaşık bir saat içinde ulaşılmıştır. Telitromisin %60–70 oranında serum proteinlerine çoğunlukla albumin ve -1-asid glikoproteine bağlanmaktadır. Özellikle bronkopulmoner dokular, sıvılar, alveolar makrofajlarda çok yüksek konsantrasyonlara ulaşabilmektedir. Solunum yollarındaki konsantrasyonu plasma konsantrasyonunun üstüne çıktığı gibi 24 saat boyunca önemli solunum yolları patojenlerine karşı gerekli MİK konsantrasyonlarının üstünde bulunur. Sonuçta alınan dozun %70'i (%33

presistemik, %37 sistemik) metabolize olur, yaklaşık yarısı karaciğerde sitokrom P450 3A4 yolu tarafından metabolize olmaktadır (8,9,28).

Telitromisin *S.pneumoniae*'ye karşı bakterisidal etki göstermektedir. Ayrıca *S.pyogenes*, *H.influenzae*, *M.catarrhalis*'e karşı da sınırlı bakterisidal niteliktedir. Optimal doz ayarlanmasında önemli bir faktör de antibakteriyel ajanın post-antibiyotik etkisidir (PAE). Telitromisinin PAE'si diğer makrolidlere eşit yada daha fazla bulunmuştur ancak eritromisin duyarlı pnömokoklarda dirençli olanlara göre PAE daha uzundur (4,9,28).

### Klinik Kullanım

Telitromisin önemli solunum yolları patojenleri olan *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *S.pyogenes* için

düşük MİK değerleri ve aynı zamanda yüksek solunum sistemi konsantrasyonlarına sahip olması nedeniyle solunum sistemi infeksiyonları için uygun bir antibiyotiktir. Ayrıca atipik pnömoni etkenleri *C.pneumoniae*, *L.pneumophila* ve *M.pneumoniae*'ye karşı etkilidir. Telitromisin Ekim 2001 tarihinde Avrupa Komisyonundan onay alarak Avrupa'da, Nisan 2004 tarihinde ise Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanarak ABD'de piyasaya sürülmüştür. Telitromisin toplum kökenli pnömoniler (günde tek doz, 7-10 gün), akut maksiller sinüzit (günde tek doz, beş gün), farenjit-tonsilittlerde (günde tek doz beş gün) ve kronik bronşitin akut alevlenmelerinde (günde tek doz, beş gün) kullanılabilir. Telitromisinin etkinliğinin denendiği çeşitli klinik çalışmalar tablo 2'de verilmiştir.

**Tablo 2.** Telitromisin ile yapılan bazı klinik çalışmalar

Araştırmacılar	Hastalık	Hasta Sayısı	İlaçlar	Doz (mg)	Doz Aralığı (saat)	Tedavi Süresi	Klinik Yanıt
Roos ve ark.(29)	ABS	336	TEL	800	24	5 gün	91.1
			TEL	800	24	10 gün	91.0
Buchanan ve ark.(30)	ABS	356	TEL	800	24	5 gün	85.2
			CLA	500	12	10 gün	82.0
Desrosiers ve ark (31)	ABS	298	TEL	800	24	5 gün	88.6
			AMC	875/125	12	10 gün	88.8
Aubier ve ark.(32)	AECB	320	TEL	800	24	5 gün	86.1
			AMC	500/125	8	10 gün	82.1
Gotfried ve ark.(33)	AECB	818	TEL	800	24	5 gün	90.0
			CLA	1000	24	5 gün	90.0
			CLA	500	12	7 gün	90.0
Hagberg ve ark. (34)	CAP	404	TEL	800	24	10 gün	94.6
			AMO	1000	8	10 gün	90.1
Mathers ve ark. (35)	CAP	416	TEL	800	24	10 gün	88.3
			CLA	500	12	10 gün	88.5
Tellier ve ark. (36)	CAP	559	TEL	800	24	5 gün	89.3
			TEL	800	24	7 gün	88.8
			CLA	500	12	10 gün	91.8

ABS: Akut bakteriyel sinüzit, AECB: Kronik bronşitin akut alevlenmeleri, CAP: Toplum kökenli pnömoni TEL: Telitromisin, CLA: Klaritromisin, AMC: Amoksisilin/Klavulonik Asid, AMO: Amoksisilin

## Yan Etkiler-İlaç Etkileşimi

Telitromisin kullanımı sırasında en sık görülen yan etkiler ishal (%13.3), kusma (%8.1) ve baş dönmesidir (%3.6). Yan etkiye bağlı ilacın kesilme oranı %4.8 bulunmuştur (8,9,28). Bununla beraber ABD’de 2006 yılında telitromisinle tedavi gören üç hastada ciddi hepatotoksisite gelişmiştir. Hastalardan biri tedaviyle iyileşirken, diğerine karaciğer transplantasyonu yapılmıştır, üçüncü hasta ise akut karaciğer yetmezliğinden kaybedilmiştir (37). Telitromisinin akut karaciğer yetmezliğine neden olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (38,39). Ayrıca Myasthenia gravis hastalarında hastalığı ağırlaştığı bildirilmiştir. Bu yüzden myasthenia gravis hastalarında kullanımı kontrendikedir. Telitromisinin hastalarda değişen oranlarda (%0.27–2.1) diplopi, bulanık görme, odaklanma bozukluğu gibi çeşitli göz bozukluklarına yol açabildiği belirtilmiştir. Ülkemizden bir hastada telitromisine bağlı özofajit vakası bildirilmiştir (40). Telitromisin ayrıca CYP3A4’ün potent bir inhibitörüdür. Birlikte kullanıldığında teofilin ve digoksin düzeyinde artışa neden olur (8,9,38,39).

## Sonuç

Sonuç olarak telitromisin başta *S.pneumoniae* olmak üzere belli başlı solunum sistemi patojenlerine etkilidir. Bu patojenlerin temel direnç mekanizmalarından etkilenmemektedir ve dirençli patojenleri seçme veya indüklemeye potansiyeli düşüktür. Ayrıca birçok atipik-hücreiçi bakteriye de etkili bulunmuştur. Türkiye’de 2004 yılında kullanıma girmiştir. Günde tek doz ve kısa süre kullanımı hasta uyumu açısından da önemlidir. Özellikle akut bakteriyel sinüzit, kronik bronşitin akut alevlenmelerinde ve hafif veya orta dereceli toplum kökenli pnömonilerde ampirik olarak kullanılabilir önemli bir alternatiftir.

## KAYNAKLAR

1. Shain CS, Amsden GW. Telithromycin: the first of the ketolides. *Ann Pharmacother*. 2002;36(3):452-64
2. Xiong YQ, Le TP. Telithromycin (HMR 3647): The first ketolide antibiotic. *Drugs Today* 2001;37(9):617-628

3. Wellington K, Noble S. Telithromycin. *Drugs*. 2004;64(15):1683-94
4. Yassin HM, Dever LL. Telithromycin: a new ketolide antimicrobial for treatment of respiratory tract infections. *Expert Opin Investig Drugs*. 2001;10(2):353-67.
5. Douthwaite S. Structure-activity relationships of ketolides vs. macrolides. *Clin Microbiol Infect*. 2001;7 (Suppl 3):11-7.
6. Douthwaite S, Champney WS. Structures of ketolides and macrolides determine their mode of interaction with the ribosomal target site. *J Antimicrob Chemother*. 2001;48 (Suppl T1):1-8
7. Hansen LH, Mauvais P, Douthwaite S. The macrolide-ketolide antibiotic binding site is formed by structures in domains II and V of 23S ribosomal RNA. *Mol Microbiol*. 1999;31(2):623-31
8. Nguyen M, Chung EP. Telithromycin: the first ketolide antimicrobial. *Clin Ther*. 2005;27(8):1144-63.
9. Zhanel GG, Hisanaga T, Wierzbowski A, Hoban DJ. Telithromycin in the treatment of acute bacterial sinusitis, acute exacerbations of chronic bronchitis, and community-acquired pneumonia. *Ther Clin Risk Manag*. 2006;2(1):59-75.
10. Bonnefoy A, Girard AM, Agouridas C, Chantot JF. Ketolides lack inducibility properties of MLS(B) resistance phenotype. *J Antimicrob Chemother*. 1997;40(1):85-90
11. Buxbaum A, Forsthuber S, Graninger W, Georgopoulos A. Comparative activity of telithromycin against typical community-acquired respiratory pathogens. *J Antimicrob Chemother*. 2003;52(3):371-4.
12. Inoue M, Farrell DJ, Kaneko K, Akizawa K, Fujita S, Kaku M, Igari J, Yamaguchi K, Yamanaka K, Murase M, Asari S, Hirakata Y, Baba H, Itaha H. Antimicrobial susceptibility of respiratory tract pathogens in Japan during PROTEKT years 1-5 (1999-2004). *Microb Drug Resist*. 2008;14(2):109-17.
13. Low DE, Felmingham D, Brown SD, Rangaraju M, Nusrat R. Activity of telithromycin against key pathogens associated with community-acquired respiratory tract infections. *J Infect*. 2004;49(2):115-25.
14. Küçükbasmacı O, Gönüllü N, Aktaş Z, Gürol D, Berkiten R. In vitro activity of telithromycin compared with macrolides and fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*. *Int J Antimicrob Agents*. 2003;22(5):497-501
15. Walsh F, Carnegy F, Willcock J, Amyes S. Comparative in vitro activity of telithromycin against macrolide-resistant and -susceptible *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* and *Haemophilus influenzae*. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53(5):793-6
16. Gür D, Mülazimoğlu L, Unal S; e-BASKETT-II Çalışma Grubu. In vitro susceptibility of respiratory isolates of *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* to telithromycin and 11 other antimicrobial agents: Turkish results



- of e-BASKETT-II surveillance study *Mikrobiyol Bul.* 2007;41(1):1-9.
17. Gönüllü N, Catal F, Küçükbaşmacı Ö, Berkiten R. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis*'e karşı tigesiklin ve çeşitli antibiyotiklerin in vitro duyarlılıkları. [ P-20, 234-5]. In: 8.Antimikrobik Kemoterapi Günleri 2008.
18. Stratton CW, Brown SD. Comparative in vitro activity of telithromycin and beta-lactam antimicrobials against community-acquired bacterial respiratory tract pathogens in the United States: findings from the PROTEKT US study, 2000-2001. *Clin Ther.* 2004;26(4):522-30
19. Richter SS, Heilmann KP, Dohrn CL, Beekmann SE, Riahi F, Garcia-de-Lomas J, Ferech M, Goossens H, Doern GV. Increasing telithromycin resistance among *Streptococcus pyogenes* in Europe. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61(3):603-11
20. Felmingham D. Microbiological profile of telithromycin, the first ketolide antimicrobial. *Clin Microbiol Infect.* 2001;7(Suppl 3):2-10
21. Bearden DT, Neuhauser MM, Garey KW. Telithromycin: an oral ketolide for respiratory infections. *Pharmacotherapy.* 2001;21(10):1204-22.
22. Schülin T, Wennersten CB, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM. In-vitro activity of the new ketolide antibiotic HMR 3647 against gram-positive bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 1998;42(3):297-301.
23. Schmitz FJ, Schwarz S, Milatovic D, Verhoef J, Fluit AC. In vitro activities of the ketolides ABT-773 and telithromycin and of three macrolides against genetically characterized isolates of *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*. *J Antimicrob Chemother.* 2002;50(1):145-8
24. Hoban DJ, Zhanel GG, Karlowsky JA. In vitro activity of the novel ketolide HMR 3647 and comparative oral antibiotics against Canadian respiratory tract isolates of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis*. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1999;35(1):37-44.
25. Schülin T, Wennersten CB, Ferraro MJ, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM. Susceptibilities of *Legionella* spp. to newer antimicrobials in vitro. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42(6):1520-3.
26. Bébéar CM, Renaudin H, Aydin MD, Chantot JF, Bébéar C. In-vitro activity of ketolides against mycoplasmas. *J Antimicrob Chemother.* 1997;39(5):669-70
27. Aydin D, Küçükbaşmacı O, Gonullu N, Aktaş Z. Susceptibilities of *Neisseria gonorrhoeae* and *Ureaplasma urealyticum* isolates from male patients with urethritis to several antibiotics including telithromycin. *Chemotherapy* 2005; 51 (2-3):89-92
28. Balfour JA, Figgitt DP. Telithromycin. *Drugs.* 2001;61(6):815-29
29. Roos K, Brunswig-Pitschner C, Kostrica R, Pietola M, Leroy B, Rangaraju M, Boutalbi Y. Efficacy and tolerability of once-daily therapy with telithromycin for 5 or 10 days for the treatment of acute maxillary sinusitis. *Chemotherapy.* 2002;48(2):100-8.
30. Buchanan PP, Stephens TA, Leroy BA comparison of the efficacy of telithromycin versus cefuroxime axetil in the treatment of acute bacterial maxillary sinusitis. *Am J Rhinol.* 2003;17(6):369-77
31. Desrosiers M, Ferguson B, Klossek JM, Drugeon H, Mösges R. Clinical efficacy and time to symptom resolution of 5-day telithromycin versus 10-day amoxicillin-clavulanate in the treatment of acute bacterial sinusitis. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(6):1691-702
32. Aubier M, Aldons PM, Leak A, McKeith DD, Leroy B, Rangaraju M, Bienfait-Beuzon C. Telithromycin is as effective as amoxicillin/clavulanate in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Respir Med.* 2002;96(11):862-71
33. Gotfried M, Busman TA, Norris S, Notario GF. Role for 5-day, once-daily extended-release clarithromycin in acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(2):459-66
34. Hagberg L, Torres A, van Rensburg D, Leroy B, Rangaraju M, Ruuth E. Efficacy and tolerability of once-daily telithromycin compared with high-dose amoxicillin for treatment of community-acquired pneumonia. *Infection.* 2002;30(6):378-86.
35. Mathers Dunbar L, Hassman J, Tellier G. Efficacy and tolerability of once-daily oral telithromycin compared with clarithromycin for the treatment of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Ther.* 2004;26(1):48-62
36. Tellier G, Niederman MS, Nusrat R, Patel M, Lavin B. 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(2):515-23
37. Clay KD, Hanson JS, Pope SD, Rissmiller RW, Purdum PP 3rd, Banks PM. Brief communication: severe hepatotoxicity of telithromycin: three case reports and literature review. *Ann Intern Med.* 2006;144(6):415-20
38. Bolesta S, Roslund BP. Elevated hepatic transaminases associated with telithromycin therapy: a case report and literature review. *Am J Health Syst Pharm.* 2008;65(1):37-41.
39. Van Bambeke F, Harms JM, Van Laethem Y, Tulkens PM. Ketolides: pharmacological profile and rational positioning in the treatment of respiratory tract infections. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9(2):267-83.
40. Büyükberber M, Demirci F, Savaş MC, Kis C, Gülşen MT. Pill esophagitis caused by telithromycin: A case report. *Turk J Gastroenterol* 2006; 17(2):113-115.