

TERAPII ANTIBIOTICE ACTUALIZATE ȘI RISCUL DEZVOLTĂRII REZISTENȚEI LA ANTIBIOTICE LA PACIENȚII ADULȚI CU BRONȘIECTAZII NON-FIBROCHISTICE

Oxana MUNTEANU – conf. univ.

Disciplina de pneumologie și alergologie, Departamentul Medicină internă,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Tel 069010766, oxana.munteanu@usmf.md.

Rezumat. Antibioticele sunt considerate un pilon notabil în tratamentul pacienților cu bronșiectazii. Managementul optim al infecțiilor este esențial pentru tratamentul pacienților cu bronșiectazii, iar riscul dezvoltării rezistenței la antibiotice trebuie considerat datorită potențialelor implicații atât pentru pacienții cu bronșiectazii, cât și pentru populația generală. Problema discutată în acest articol este una dinamică, rezultatele studiilor aflate în derulare ar putea modifica recomandările ghidurilor actuale. Articolul vine să prezinte dovezile actuale privind utilizarea terapiei cu antibiotice pe termen scurt și pe termen lung, precum și riscul dezvoltării rezistenței bacteriene la pacienții adulți cu bronșiectazii non-fibrochistice.

Cuvinte-cheie: bronșiectazii, antibiotice, rezistență.

Summary. Updated antibiotic therapies and the risk of developing antibiotic resistance in adult patients with non-CF bronchiectasis

Antibiotics are considered a pillar of the treatment of patients with bronchiectasis. Optimal management of infections is essential for the treatment of patients with bronchiectasis, and the risk of developing antibiotic resistance should be considered due to potential implications for both bronchiectasis patients and the general population. The issue discussed in this article is a dynamic one, the results of on-going studies could change the recommendations of the current guidelines. The article will review current evidence on the use of short-term and long-term antibiotic therapy and the risk of developing bacterial resistance in adult patients with non-CF bronchiectasis.

Key words: bronchiectasis, antibiotics, resistance.

Резюме. Антибактериальная терапия и риск развития резистентности к антибиотикам у взрослых пациентов с бронхоэктазами

Антибиотики являются основным методом лечения пациентов с бронхоэктазами. Рациональная антибиотикотерапия имеет важное значение для лечения пациентов с бронхоэктазами, но нужно принять во внимание и риск развития устойчивости к антибиотикам с возможными последствиями как для пациентов, так и для всего населения. Проблема, обсуждаемая в этой статье, является динамичной, результаты исследований могут изменить рекомендации текущих существующих руководств. В статье представлены современные данные об использовании краткосрочных и долгосрочных курсов антибиотиков и о риске развития бактериальной резистентности у взрослых пациентов с бронхоэктазами.

Ключевые слова: бронхоэктазы, антибиотики, резистентность.

Introducere

Bronșiectaziile non-fibrochistice (non-FC), fiind o boală cronică, nevindecabilă, caracterizată de infecții recurente sau cronice ale căilor respiratorii cu răspunsuri inflamatorii locale și sistemice, necesită un management complex, cu tratamente de lungă durată și implicarea unei echipe multidisciplinare (pneumolog, microbiolog, nutriționist, kinetoterapeut, chirurg).

Antibioticele sunt considerate un pilon de bază în tratamentul pacienților cu bronșiectazii, fapt explicat prin numărul mare de exacerbări infecțioase și ponderea mai mare a cazurilor de pneumonii identificate la acest grup. Fiind un grup cu o cotă importantă în structura etiologică a bronșiectaziilor, infecțiile rămân a fi și o potențială cauză a progresiei bolii și un marker al severității. Peste 60% dintre pacienții cu bronșiectazii prezintă semne de infecție bronșică cronică, fiind colonizați de germeni potențial patogeni (cei mai frecvenți fiind *H. influenzae* și *Ps. aeruginosa*). Reducerea numărului și severității exacerbărilor infecțioase și controlul optim al infecțiilor cronice sunt printre obiectivele principale ale intervențiilor terapeutice descrise în bronșiectazii [3, 16].

Ipozeza predominării caracterului infecțios al exacerbărilor la pacienții cu bronșiectazii, considerând atât simptomatologia (creșterea purulenței și volumului de spută și/sau febră), precum și identificarea infecțiilor bacteriene în majoritatea cazurilor, argumentează rolul esențial al antibioticelor în tratamentul exacerbărilor [8, 14]. Pneumonia este raportată frecvent la pacienții cu exacerbări infecțioase, cel mai des fiind izolat *Streptococcus pneumoniae*. *Pseudomonas aeruginosa* și *Haemophilus influenzae* au fost izolați în special la pacienții cu bronșiectazii și colonizare microbială [2].

Virusurile respiratorii, care nu necesită terapie cu antibiotice, sunt, de asemenea, o cauză frecventă a exacerbărilor atât la adulți cât și copii [6]. Cu toate acestea, la unii pacienți, o infecție virală poate crește inflamația căilor respiratorii și încărcătura bacteriană a unei infecții bronșice cronice preexistente sau poate facilita o suprainfecție bacteriană, determinând astfel necesitatea tratamentului antibiotic pentru a controla simptomele și a obține o recuperare totală. Acest lucru a fost demonstrat în BPOC pentru un rinovirus care a cauzat o exacerbare tipică a BPOC, dar ulterior era urmată de o suprainfecție bacteriană [2].

Alte cauze potențiale non-infecțioase ale exacerbărilor nu au fost cercetate suficient până acum în bronșiectazii, dar au fost descrise, de exemplu, în BPOC unde a fost demonstrată importanța factorilor de mediu (ex: poluarea) și a comorbidităților [19].

Ghidurile europene recomandă tratarea exacer-

bărilor (considerate ca și evenimente infecțioase) în bronșiectazii cu regimuri antibiotice de 14 zile, cu excepția cazurilor, în care anumite condiții dictează necesitatea unor cure mai îndelungate sau mai scurte [8, 16]. Din păcate, calitatea dovezilor care susțin această recomandare este joasă, din cauza lipsei datelor directe care ar compara cure mai lungi și mai scurte de antibiotice [4, 13]. Studiile au demonstrat că inflamația se remite după 7 zile de tratament cu antibiotice, iar simptomatologia se ameliorează după 10-14 zile. Ghidul ERS publicat în 2017 recomandă continuarea practicii obișnuite a tratamentului exacerbărilor infecțioase cu antibiotice timp de 14 zile, bazat pe rezultatele testelor microbiologice anterioare și severitatea exacerbării [16].

Ghidul elaborat de Societatea Spaniolă de Respirologie (SEPAR) propune o abordare terapeutică a exacerbărilor în bronșiectazii, bazată pe severitatea exacerbării (ușoară: 10-21 zile de tratament, severă: 14-21 zile de tratament) și pe tipul bacteriilor izolate din căile respiratorii [10]. În special, tratamentul cu peniciline este recomandat pentru *H. influenzae*, cu cloxacilină sau linezolid - pentru *Staphylococcus aureus* (în funcție de sensibilitatea la tulpină) și cu ciprofloxacina - pentru *P. aeruginosa* (sau terapie antibiotică dublă intravenoasă în caz de exacerbări severe) (tabelul 1). În cazul tratamentului empiric, ghidul SEPAR recomandă tratarea infecțiilor conform rezultatelor sputoculturilor anterioare și corectarea tratamentului antibacterian la necesitate conform rezultatelor obținute din sputocultura recentă [10].

Unul din primele ghiduri europene pentru bronșiectazii, elaborat în 2010 de Societatea Toracică Britanică (BTS), prezenta aceleași recomandări pentru alegerea antibioticului funcție de bacteriile izolate, dar în absența examenelor bacteriologice anterioare recomanda amoxicilina în doze mici sau claritromicina (tabelul 1) [15].

Doar prezența sputei mucopurulente izolate sau identificarea germenului patogen în spută nu sunt considerate ca și indicații pentru tratamentul antibiotic, având în vedere că tusea și expectorația pot fi zilnice, iar la pacienții cu bronșiectazii severe expectorația mucopulentă și colonizarea cu germeni patogeni pot apărea și în faza de stabilitate aparentă a bolii. Antibioticele vor fi administrate în perioada unei exacerbări cu deteriorarea stării generale și agravare a simptomatologiei [16]. Importanța examinării microbiologice (sputocultura) în perioada exacerbărilor este subliniată în toate ghidurile [10, 15, 16].

Comorbiditățile (insuficiența renală, aritmiile, afecțiunile gastrice și intestinale) la fel reprezintă factori importanți, ce trebuie considerați în alegerea antibioticoterapiei din cauza potențialelor interacțiuni

Tabelul 1

Recomandările ghidului SEPAR și BTS pentru tratamentul antibacterian ghidat de rezultatele microbiologice în exacerbările din bronșiectazii

Agentulpatogen	Tratament de primă intenție	Tratament de alternativă
<i>Haemophilus influenzae</i> (β-lactamazănegativ)	SEPAR: nu este definit BTS: amoxicilina 500 mg x3/zi; amoxicilina 1 g x3/zi amoxicilina 3 g x/zi	SEPAR: amoxicilina 1 – 2 g x3/zi; ciprofloxacina 750 mg x2/zi; azitromicina 500mg x1/zi; cefditoren 200 – 400 mg x3/zi BTS: claritromicina 500 mg x2/zisau ciprofloxacina 500 mg x2/zisau ceftriaxon 2 g x1/zi(i.v)
<i>Haemophilus influenzae</i> (β-lactamazăpozitiv)	SEPAR: co - amoxiclav 875 mg x3/zi BTS: co - amoxiclav 625 mg x3/zi	SEPAR: amoxicilin 1 – 2 g x3/zi; ciprofloxacina 750 mg x2/zi; azithromycin 500mg x1/zi; cefditoren 200 – 400 mg x3/zi BTS: claritromicina 500 mg x2/zisau ciprofloxacina 500 mg x2/zisau ceftriaxon 2 g o x1/zi (i.v)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	SEPAR: ciprofloxacina 750 mg de 2 ori pe zi BTS: ciprofloxacina 500 mg de două ori pe zi pe cale orală (750 mg de 2 ori pe zi în cazul unor infecții mai serioase)	SEPAR: levofloxacina 750 mg x1/zisau 500 mg x2/zi BTS: monoterapie: i.v ceftazidime 2 g x3/zisau tazocin 4.5 g x3/zisau aztreonam 2 g x3/zisau meropenem 2 g x3/zi pentru 14 zile; terapie combinată: monoterapie poate fi combinată cu gentamicin sau tobramicin sau colistin 2 MU de 3 ori pe zi (<60 kg, 50000-75000 unități/kg pe zi în trei doze divizate)
<i>Staphylococcus aureus</i> Meticilin-sensibil	SEPAR: cloxacilin 1 - 2 g x4/zi BTS: flucloxacilin 500 mg x4/zi	SEPAR: co - amoxiclav 1 - 2 g x3/zi i.v.; vancomicin 15 - 20 mg/kg x3/zi i.v. BTS: claritromicin 500 mg x2/zi
<i>Staphylococcus aureus</i> Meticilin-rezistent	SEPAR: linezolid 600 mg fiecare 12 ore i.v. BTS: <50 kg: rifampicin 450 mg o dată pe zi + trimetoprim 200 mg x2/zi; > 50 kg: rifampicin 600 mg + trimetoprim 200 mg de x2/zi vancomicin 1 g x2/zisau teicoplanin 400 mg o dată pe zi	SEPAR: vancomicin 15 - 20 mg/kg x3/zi i.v.; cef-tarolin 600 mg x2/zi i.v.; BTS: <50 kg: rifampicin 600 mg + doxiciclina 200 mg o dată pe zi; > 50 kg: rifampicin 600 mg + doxiciclina 200 mg o dată pe zi III: linezolid 600 mg x2/zi
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	BTS: amoxicilina 500 mg x3/zi	BTS: claritromicina 500 mg x2/zi

farmacologice și a efectelor secundare. Macrolidele, pe lângă acțiunea antibacteriană, mai posedă și efecte imunomodulatorii/antiinflamatorii, prokinetice, care ar putea influența în mod favorabil unele condiții asociate cum ar fi sinuzita, astmul sau refluxul gastro-esofagian în anumite cazuri.

Factorii individuali, cum ar fi alergiile sau into-

leranța la antibiotice, pot limita uneori prescrierea acestora. Severitatea exacerbărilor și riscul sporit de infecții cu germeni multidrog rezistenți (MDR) sunt factori ce influențează alegerea antibioticoterapiei. Exacerbările severe și infecțiile MDR dictează necesitatea unei monitorizări mai stricte și o terapie cu antibiotice combinată, în special pentru agenți poten-

țial patogeni MDR, cum ar fi *P. aeruginosa*, *MRSA* și *Enterobacteriaceae* producătoare de β -lactamază (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*) [2].

Deși nu există un consens asupra definiției infecției cronice, acestea sunt frecvent raportate la pacienții cu bronșiectazii (până la 60%). În majoritatea cazurilor, definiția se bazează pe rezultate microbiologice și, similar cu fibroza chistică (FC), se referă la prezența a două sau mai multe culturi consecutive (sau peste 50% din culturi) pozitive pentru același microorganism potențial patogen într-o perioadă de cel puțin 6 luni, în probe prelevate la cel puțin o lună distanță [10, 18].

În pofida incertitudinii cu privire la definiție, prezența infecției cronice este un factor important în managementul bronșiectaziilor. A fost dovedit prin studii ca infecția cronică cu *P. aeruginosa* se asociază cu scăderea calității vieții (QoL) și exacerbări mai frecvente comparativ cu pacienții fără colonizări cronice. Din acest motiv, tratamentul infecțiilor cronice include adesea terapie cu antibiotice pe termen lung, menită să reducă frecvența exacerbărilor, să atenueze simptomele zilnice (de exemplu tusea, cantitatea de spută) și să amelioreze calitatea vieții [2, 11, 12].

Pe de altă parte, ghidurile europene actuale [10, 16] consemnează importanța considerării terapiei cu antibiotice ca o intervenție de a doua linie după alte terapii, cum ar fi cele destinate tratării cauzei de bază a bronșiectaziilor (imunodeficiențele sau ABPA), kinetoterapiei respiratorii, medicației bronhodilatatoare și/sau corticosteroizilor inhalatori în cazuri selecte (astm sau BPOC).

Ghidul european din 2017 recomandă evaluarea necesității terapiei cu antibiotice pe termen lung doar în cazul pacienților cu trei sau mai multe exacerbări pe an, în pofida terapiei optime [2]. Cu toate acestea, pragul de trei exacerbări în anul precedent poate fi micșorat la pacienții cu antecedente de exacerbări severe sau comorbidități importante, cum ar fi imunodeficiența primară/secundară, la pacienții la care exacerbările au un impact semnificativ asupra calității vieții și la cei cu bronșiectazii severe [1, 2]. Principalele opțiuni terapeutice pentru terapia de lungă durată în cazul infecțiilor cronice sunt antibioticele administrate prin inhalare și antibioticele orale, cum ar fi macrolidele și, mai rar, alte clase de antibiotice.

Riscul dezvoltării rezistenței la antibiotice în bronșiectazii poate fi influențat de mai mulți factori: frecvența administrării și tipul de antibiotic, dar nu în ultimul rând și de microbiomul pulmonar.

Un studiu recent a investigat microbiologia la 233 de exacerbări în bronșiectazii: 20,1% din toate cele 159 de microorganisme identificate au fost agenți patogeni MDR. Cel mai frecvent a fost *P. aeruginosa*

(48,5%), urmat de *MRSA* (18,2%) și *Enterobacteriaceae* (6,1%) [12]. Acești agenți patogeni MDR au fost mai frecvenți în exacerbările care necesită spitalizare (24,5% față de 10,2%, $p=0,016$). O analiză multivariată a identificat factorii independenți asociați cu riscul de apariție a bacteriilor MDR: boala renală cronică (OR 7,60, CI 95% CI 1,92-30,09), spitalizarea în anul precedent (OR 3,88, 95% CI 1,37-11,02) (OR 5,58, 95% CI 2,02-15,46). La pacienții cu doi sau mai mulți factori de risc în 53,6% au fost identificați agenții patogeni MDR [12]. Deoarece acești factori de risc sunt foarte frecvenți la pacienții cu bronșiectazii cu vârsta de peste 65 de ani, ponderea germeilor MDR identificați în perioada exacerbărilor poate fi destul de mare.

Aceste constatări evidențiază importanța prelevării sputoculturilor înaintea inițierii tratamentului antibiotic în exacerbări în scopul de a ghida tratamentul cu antibiotice și a evita un tratament necorespunzător sau un exces de antibiotic cu spectru larg [12, 17]. Deși rezultatele sputoculturilor nu sunt disponibile imediat, este importantă ajustarea terapiei empirice în funcție de rezultatele microbiologice și testele de susceptibilitate la antibiotice. În cazurile identificării agenților patogeni MDR în sputoculturile anterioare (cum ar fi *P. aeruginosa*), tratamentul empiric va include antibiotice pentru a acoperi acest agent patogen până la obținerea rezultatelor microbiologice noi [12, 17].

Un alt studiu efectuat la 747 de pacienți cu bronșiectazii stabile a demonstrat prezența tulpinilor *P. aeruginosa* rezistente la 59,9% dintre pacienți. Factorii de risc asociați cu *P. aeruginosa* rezistent au fost: utilizarea anterioară a antibioticelor (OR 6,18), trei sau mai multe exacerbări în anul precedent (OR 2,81), scorul mMRC mai ridicat (OR 1,93) și un scor imagistic mai mare (OR 1,15). Surprinzător, dar prezența *P. aeruginosa* rezistent nu a crescut mortalitatea generală analizată prin monitorizarea de durată a acestor pacienți [7].

Clasa macrolidelor include diferite molecule bacteriostatice sau bactericide, cum ar fi claritromicina, eritromicina și azitromicina, care acționează pe cocci gram-pozitivi, pe bacteriile atipice cum ar fi *Chlamydophila* sau *Mycoplasma spp.*, *Legionella* și pe unii bacili gram-negativi (*Moraxella* și *Bordetella spp.*). Din păcate, în unele țări, rata de rezistență la macrolide este deosebit de ridicată în cazul infecțiilor cu *S. pneumoniae* (ex: Spania, Italia, Grecia) [2]. Utilizarea în doze mici, pe termen lung a macrolidelor a fost inițial descrisă pentru tratarea panbronșiolitei difuze, o boală inflamatorie cronică a căilor respiratorii rară, dar potențial letală, descrisă mai ales în Japonia în anii 1980, unde supraviețuirea a fost dublată prin

utilizarea pe termen lung a eritromicinei în doze mici (600 mg/zi) [9].

Au fost descrise numeroase alte proprietăți antiinflamatorii și imunomodulatoare în diferite boli ale căilor respiratorii, inclusiv reducerea cantității și creșterea elasticității secrețiilor bronșice, reducerea recrutării și degranulării neutrofilelor și eozinofilelor în căile respiratorii, reducerea matricei de biofilm. S-au efectuat diferite studii la pacienții cu FC care au demonstrat ameliorarea evidentă simptomelor zilnice, IMC și stării de nutriție, reducerea numărului de exacerbări. Beneficiul tratamentului cu macrolide în FC a fost foarte bun în ceea ce privește simptomele și exacerbările, dar nu și asupra funcției pulmonare. Cu toate acestea, ameliorarea majoră a funcției pulmonare a fost observată la pacienții cu FC cu infecție cronică *P. aeruginosa* [2].

În ultimul deceniu, au fost publicate trei trialuri (BAT, BLESS, EMBRACE), care au investigat utilizarea pe termen lung a macrolidelor la adulții cu bronșiectazii non-FC și au demonstrat beneficii clare pentru tratamentul exacerbărilor. În pofida unor diferențe legate de medicament (eritromicină sau azitromicină), doze și durata studiului (6 sau 12 luni), a fost demonstrat un beneficiu evident în ceea ce privește reducerea numărului de exacerbări în toate studiile. O îmbunătățire semnificativă a funcției pulmonare (VEMS, CVF) a fost descrisă în studiile BLESS (*Bronchiectasis and Low-dose Erythromycin Study*) și BAT (*Bronchiectasis and long-term Azithromycin Treatment*) și o tendință similară ne semnificativă a fost descrisă și în EMBRACE (*Effectiveness of Macrolides in patients with Bronchiectasis using Azithromycin to Control Exacerbations*) [1, 2, 20].

S-a demonstrat că utilizarea pe termen lung a macrolidelor, pentru tratamentul infecțiilor cronice din bronșiectazii, crește riscul dezvoltării rezistenței bacteriene. Un exemplu elocvent este studiul BAT (*Bronchiectasis and long-term Azithromycin Treatment*), care a arătat o rată de rezistență la macrolide de 88% la persoanele tratate cu azitromicină (timp de 12 luni), comparativ cu 26% în grupul placebo [1]. Relevanța acestei constatări este și mai importantă, dacă analizăm că peste 80% din totalul agenților patogeni identificați ca și prezenți cronic în căile respiratorii ale pacienților recrutați erau potențial sensibili la acest antibiotic (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus parainfluenzae*), și doar în 11% era identificat *P. aeruginosa*, care nu este sensibil în mod natural la macrolide. Cu toate acestea, rezistența la macrolide identificată în acest studiu, nu pare să fi influențat impactul clinic pe care l-au avut macrolidele la acest grup de pacienți, prezentând un beneficiu semnificativ la capitolul exacerbări și simptome [1].

Studiul BLESS a constatat, de asemenea, că eritromicina de două ori pe zi (400 mg) administrată consecutiv timp de 12 luni a crescut proporția streptococilor orofaringieni rezistenți la macrolide (schimbarea mediană 27,7%, IQR 0,04-41,1%, față de 0,04%, IQR - 1,6 până la 1,5%, diferență 25,5%, IQR 15,0-33,7%, $p < 0,001$) [20]. Mai recent, aceleași probe orofaringiene ale studiului BLESS au fost analizate prin secvențierea ampliconului de gene ARN 16S și PCR cantitativ [5].

Macrolidele pot crește semnificativ riscul de rezistență antimicrobiană, însă relevanța clinică a acestora necesită a fi investigată în continuare, în funcție de caracteristicile pacienților și de microbiologia acestora [2].

În cazul necesității tratamentului cu antibiotice de lungă durată, administrarea inhalatorie a acestuia are avantaje multiple: acțiune directă la nivelul focarului inflamator, concentrația antibioticului inhalat în căile respiratorii este de zeci de ori mai mare decât cea administrată sistemic, iar absorbția sistemică a medicamentului prin bariera alveolară-capilară este minimă. Antibioticele administrate prin inhalare au fost frecvent preferențiale comparativ cu antibioticele sistemice atât în FC, cât și în bronșiectazii non-FC, datorită riscului redus de a dezvolta efecte secundare sistemice și rezistențe antimicrobiene.

Studiile recente cu antibiotice administrate prin inhalare la pacienții cu bronșiectazii și infecții cronice ale căilor aeriene au demonstrat o majorare ne semnificativă a rezistenței bacteriene. Barker și colab. au constatat că tulpinile *P. aeruginosa* rezistente la tobramicină au apărut la 11% dintre pacienții tratați cu soluție de tobramicină comparativ cu 3% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo ($p = 0,36$). Pe când, Drobnic și colab. nu au observat diferențe în ceea ce privește rezistența la antibiotice între grupul pacienților tratați și cel cu placebo ale unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, care a investigat siguranța și eficacitatea tobramicinei (soluție inhalată). Mai recent, studiile ORBIT-3 și ORBIT-4 au analizat siguranța și eficacitatea ciprofloxacinei lipozomale (la peste 1000 de pacienți), dar nu au prezentat o micșorare semnificativă a activității antibacteriene în timpul studiului de 48 săptămâni. În studiile RESPIRE 1 și 2 care au investigat ciprofloxacina sub formă de pulbere uscată, a fost observată o creștere semnificativă a concentrației minime inhibitorii (MIC) doar la 5-9% din totalul pacienților din ambele grupe de tratament (14 zile și 28 zile). Testele AIR-BX1 și AIR-BX2 cu aztreonam nebulizat au descris o creștere a MIC în 15-23% din toate cazurile. În cele din urmă, studiul cu colistină de Haworth et al. nu descrie o creștere semnificativă a ratei de rezistență a tulpinilor *P. aeruginosa*. Eficacitatea altor strategii, cum ar fi segregarea pacienților în cazul agenților patogeni

MDR, necesită investigații suplimentare în ceea ce privește riscul de infecție încrucișată printre pacienții cu bronșiectazii în instituțiile medicale [2].

Concluzii

Antibioticele prin inhalare au demonstrat doar creșteri modeste în ponderea tulpinilor rezistente în funcție de tipul medicamentului și metoda de administrare (pulbere uscată, soluție inhalatorie sau lipozomală), comparativ cu macrolidele pentru care studiile au demonstrat o majorare importantă a rezistenței.

Pe lângă riscul de dezvoltare a rezistenței bacteriene, mai mulți factori (caracteristicile pacienților, comorbiditățile, medicamentele administrate concomitent, beneficiile așteptate în ceea ce privește frecvența exacerbărilor și calitatea vieții) impun prudență în procesul de selectare a antibioticelor orale sau prin inhalare.

Dezvoltarea unor teste rapide microbiologice de diagnostic și sensibilitate la antibiotice ar putea îmbunătăți conduita infecțiilor în bronșiectazii și ar reduce la minimum utilizarea excesivă a antibioticelor cu spectru larg care contribuie la răspândirea rezistenței antimicrobiene.

Este argumentată necesitatea unor noi studii ce ar evalua utilitatea și rentabilitatea utilizării antibioticelor la pacienții cu bronșiectazii în scopul reducerii ratei de rezistență microbială la nivel mondial.

Bibliografie

1. Altenburg J., De Graaff C.S., Stienstra Y. et al. *Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial*. *Jama*. 2013, 309(12), p. 1251-1259. ISBN 0098-7484.
2. Chalmers D., Polverino E., Aliberti S. *Bronchiectasis*. ERS Monograph. 2018, 412 p.
3. Chalmers J.D., Goeminne P., Aliberti S. et al. *The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014, 189(5), p. 576-585. ISBN 1535-4970.
4. Chalmers J.D., Smith M.P., Mchugh B.J. et al. *Short- and long-term antibiotic treatment reduces airway and systemic inflammation in non-cystic fibrosis bronchiectasis*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012, 186(7), p. 657-665. ISBN 1073-449x.
5. Choo J.M., Abell G.C.J., Thomson R. et al. *Impact of Long-Term Erythromycin Therapy on the Oropharyngeal Microbiome and Resistance Gene Reservoir in Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis*. *Sphere*. 2018, 3(2). ISBN 2379-5042.
6. Gao Y.H., Guan W.J., Xu G. et al. *The role of viral infection in pulmonary exacerbations of bronchiectasis in adults: a prospective study*. *Chest*. 2015, 147(6), p. 1635-1643. ISBN 0012-3692.
7. Gao Y.H., Guan W.J., Zhu Y.N. et al. *Antibiotic-resistant Pseudomonas aeruginosa infection in patients with bronchiectasis: prevalence, risk factors and prognostic implications*. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2018, 13, p. 237-246. ISBN 1176-9106.
8. Hill A.T., Haworth C.S., Aliberti S. et al. *Pulmonary exacerbation in adults with bronchiectasis: a consensus definition for clinical research*. *Eur Respir J*. 2017, 49(6). ISBN 0903-1936.
9. Kudoh S., Azuma A., Yamamoto M. et al. *Improvement of survival in patients with diffuse panbronchiolitis treated with low-dose erythromycin*. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998, 157(6 Pt 1), p. 1829-1832. ISBN 1073-449X.
10. Martinez-Garcia M.A., Maiz L., Olveira C. et al. *Spanish Guidelines on the Evaluation and Diagnosis of Bronchiectasis in Adults*. *Archivos de bronconeumologia*. 2018, 54(2), p. 79-87. ISBN 0300-2896.
11. Martinez-Garcia M.A., Soler-Cataluna J.J., Perpina-Tordera M. et al. *Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis*. *Chest*. 2007, 132(5), p. 1565-1572. ISBN 0012-3692.
12. Menendez R., Mendez R., Polverino E. et al. *Risk factors for multidrug-resistant pathogens in bronchiectasis exacerbations*. *BMC infectious diseases*. 2017, 17(1), p. 659. ISBN 1471-2334.
13. Murray M.P., Turnbull K., Macquarrie S. et al. *Assessing response to treatment of exacerbations of bronchiectasis in adults*. *Eur Respir J*. 2009, 33(2), p. 312-318. ISBN 0903-1936.
14. Ni Y., Shi G., Yu Y. et al. *Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease with comorbid bronchiectasis: a systemic review and meta-analysis*. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2015, 10, p. 1465-1475. ISBN 1176-9106.
15. Pasteur M.C., Bilton D., Hill A.T. *British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis*. *Thorax*. 2010, 65(1), p. 1-58. ISBN 0040-6376.
16. Polverino E., Goeminne P.C., McDonnell M.J. et al. *European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis*. *Eur Respir J*. 2017, 50(3). ISBN 1399-3003.
17. Polverino E., Rosales-Mayor E., Benegas M. et al. *Pneumonic and non-pneumonic exacerbations in bronchiectasis: Clinical and microbiological differences*. *The Journal of infection*. 2018, 77(2), p. 99-106. ISBN 0163-4453.
18. Pressler T., Bohmova C., Conway S. et al. *Chronic Pseudomonas aeruginosa infection definition: EuroCareCF Working Group report*. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2011, 10(2), p. 75-78. ISBN 1569-1993.
19. Roca M., Verduri A., Corbetta L. et al. *Mechanisms of acute exacerbation of respiratory symptoms in chronic obstructive pulmonary disease*. *European journal of clinical investigation*. 2013, 43(5), p. 510-521. ISBN 0014-2972.
20. Serisier D.J., Martin M.L., McGuckin M.A. et al. *Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial*. *Jama*. 2013, 309(12), p. 1260-1267. ISBN 0098-7484.