



AUTORITATEA DE SĂNĂTATE PUBLICĂ A MUNICIPIULUI BUCUREȘTI
SPITALUL CLINIC DE BOLI INFECȚIOASE ȘI TROPICALE
"DR. VICTOR BABEȘ"

Șos. Mihai Bravu nr. 281 – 283, sector 3 Tel: 317.27.27, 317.27.28 Tel/Fax: 317.27.21
web site: www.spitalulbabes.ro e-mail: vbabes@xnet.ro



SPITALUL CLINIC „Dr. V. BABEȘ”
BUCUREȘTI

Șos. MIHAI BRAVU Nr. 281

Nr. 1631

Ziua 04 Luna 02 2015



Aprobat Manager

Dr. Emilian Ioan Imbri

ANTIBIOTERAPIA CURATIVĂ ÎN SERVICIILE DE PNEUMOLOGIE PROTOCOL CLINIC

În serviciile de pneumologie se efectuează antibioterapie curativă în pneumoniile comunitare și nozocomiale, în exacerbarile infecțioase din BPOC, în supurațiile pulmonare (abcese, bronșiectazii și empieme), precum și în complicațiile infecțioase ale cancerului bronhopulmonar.

1. Pneumoniile comunitare

Deoarece medicul cunoaște rar etiologia pneumoniei la începutul tratamentului, inițierea acestuia este empirică și vizează să acopere cei mai mulți dintre patogenii probabil implicați. În toate cazurile terapia trebuie inițiată cât de repede posibil.

Tratamentul empiric al pneumoniilor comunitare în spital, în secțiile medicale. Opțiunile terapeutice sunt listate mai jos în ordine alfabetică:

- Aminopenicilină sau Aminopenicilină/inhibitori de β -lactamaze \pm o macrolidă
- Cefalosporine inactive pe *Ps. aeruginosa*: Cefotaximă, Ceftriaxonă \pm o macrolidă
- Levofloxacină
- Moxifloxacină
- Penicilină G \pm o macrolidă

Asocierea cu un macrolid poate fi utilizată și secvențial, folosind aceleași medicamente. Noile macrolide (claritromicina, azitromicina) sunt preferate eritromicinei. Dintre fluorochinolone, moxifloxacină are cea mai înaltă activitate antipneumococică. La pacienții cu risc înalt de infecții cu bacterii gram-negative, după excluderea unei infecții cu *Ps. aeruginosa*, poate fi utilizat Ertapenemul.

Pentru germenii identificați, opțiunile terapeutice sunt următoarele:

- *S. pneumoniae* cu rezistență înaltă: Levofloxacină, Moxifloxacină, Vancomicină, Teicoplanin, Linezolid;
- *Staph. aureus* metilicilino-sensibil: Flucloxacilină, cefalosporine, Clindamicină, Levofloxacină, Moxifloxacină;
- *Staph. aureus* metilicilino-rezistent: Vancomicină, Teicoplanin, Linezolid, Clindamicină (dacă mai este sensibil);
- *H. influenzae* rezistent la Ampicilină: Aminopenicilină/inhibitori de β -lactamaze, Levofloxacină, Moxifloxacină;
- *Mycoplasma pneumoniae*: Doxiciclină, macrolide, Levofloxacină, Moxifloxacină;
- *Chlamydia pneumoniae*: Doxiciclină, macrolide, Levofloxacină, Moxifloxacină;
- Specii de *Legionella*: Levofloxacină, Moxifloxacină, macrolide (de preferat Azitromicină);
- *Coxiella burnetii*: Doxiciclină, Levofloxacină, Moxifloxacină;
- *Acinetobacter baumannii*: Cefalosporine III + aminoglicozide, Ampicilină-sulbactam.

În spital se preferă terapia secvențială, exceptând bolnavii cu forme severe de pneumonie la care terapia va fi numai parenterală. Pentru restul bolnavilor, în momentul în care s-a atins stabilitatea clinică, moment variabil ca durată de la un bolnav la altul, se poate trece la terapie orală.



Tratamentul empiric al pneumoniilor comunitare în spital, în secțiile de terapie intensivă. Se preferă asocierea a două antibiotice: un β -lactam (Cefotaximă, Ceftriaxonă, Ampicilină/sulbactam) plus azitromicină sau o fluorochinolonă.

Observații speciale.

În cazul în care există factori de risc pentru o infecție cu *Pseudomonas* se vor utiliza în terapie:

- O β -lactamină activă pe *Ps. aeruginosa*: Piperacilină/tazobactam, Ceftazidimă, Meropenem PLUS ciprofloxacină;
- Un β -lactam de mai sus PLUS un aminoglicozid (gentamicină, amikacină, tobramicină) PLUS azitromicină.

Meropenemul se va utiliza, pe cât posibil, în doze mari, 6 g/zi, repartizat în 3 perfuzii. Ceftazidima se poate combina cu Penicilina G pentru a acoperi și *S. pneumoniae*. Levofloxacină 750 mg/zi în doză unică sau 500 mg de două ori pe zi este o alternativă și poate acoperi și alte bacterii gram-negative dacă tratamentul este empiric.

În pneumoniile de aspirație se recomandă:

- Pentru bolnavii internați în secțiile medicale: combinația β -lactam / inhibitor de β -lactamază po sau iv, SAU Clindamicină SAU Cefalosporine iv + Metronidazol po SAU Moxifloxacină;
- Pentru bolnavii internați în secțiile de terapie intensivă: terapie iv cu combinațiile Clindamicină + Cefalosporină SAU Cefalosporină + Metronidazol.

De câte ori este posibil va fi preferat Metronidazolul Clindamicinei, datorită unei rate ridicate de asociere a acestora din urmă cu infecția cu *Clostridium difficile*.

2. Pneumoniile nozocomiale

Mortalitatea este înaltă, chiar dacă se alege un tratament empiric adecvat. Cheia tratamentului antibiotic adecvat o reprezintă aprecierea paternului de rezistență pentru cei mai probabili patogeni prevalenți în unitatea sanitară în care a survenit infecția. Trebuie deasemenea să se țină seamă de momentul apariției pneumoniei (precoce sau tardiv în cursul spitalizării), de comorbidități și de istoricul administrării recente de antibiotice.

Rezistența. Utilizarea incorectă a antibioticelor a condus la creșterea frecvenței implicării germenilor chimiorezistenți, selectați fie prin izolarea unor tulpini rezistente ale unor bacterii frecvent întâlnite (stafilococi metilicilino-rezistenți, enterobacteriaceele secretoare de β -lactamaze), fie prin rezistența intrinsecă a germenilor (*Ps. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp). Frecvența utilizare a β -lactamilor, în special a cefalosporinelor, pare a fi factorul de risc major pentru infecțiile cu stafilococi metilicilino-rezistenți și enterobacteriacee secretoare de β -lactamaze.

Ps. aeruginosa și-a demonstrat abilitatea de a dezvolta rezistență la toate antibioticele utilizate de rutină. Din nefericire, chiar dacă inițial sensibile, tulpinile de *Ps. aeruginosa* au o tendință înaltă de a dezvolta rezistență în cursul tratamentului. *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas maltophilia* și *Burkholderia cepacia*

PNEUMONIE PRECOCE ȘI FĂRĂ FACTORI DE RISC PENTRU CHIMIOREZISTENȚĂ

Ceftriaxonă 2g/zi iv doză unică *sau*

Chinolone „respiratorii” (nu ciprofloxacina): Moxifloxacina 400 mg/zi iv doză unică, levofloxacina 750 mg/zi iv doză unică *sau*

Aminopenicilină + un inhibitor de β -lactamază: Amoxicilină/acid clavulanic 3 x 2g/zi, Ampicilină/sulbactam 3 x 3g/zi iv

PNEUMONIE TARDIVĂ ȘI CU FACTORI DE RISC PENTRU CHIMIOREZISTENȚĂ

1. Un β -lactam:

Ceftazidimă 3 x 2g/zi iv sau cefepimă 2g x 2-3/zi iv *sau*

Piperacilină/tazobactam 3 x 4,5g /zi iv, imipenem 3 x 1g/zi iv, sau meropenem 3 x 1g/zi iv *plus*

2. Un agent secundar activ împotriva bacteriilor gram-negative patogene:

Gentamicină sau tobramicină 7 mg/kg. zi doză unică, sau amikacină 20 mg/kg. zi doză unică *sau*

Ciprofloxacina 3 x 400mg/zi iv, levofloxacina 750 mg/zi iv doză unică *plus*

1. Un agent activ împotriva bacteriilor gram-pozitive patogene:

Linezolid 2 x 600mg/zi iv *sau*

Vancomicină 2 x 1g/zi iv

sunt intrinsec rezistente la majoritatea regimurilor listate în tabelul 1. Pneumoniile cauzate de acești patogeni se produc de regulă în cursul tratamentului altor infecții, și rezistența este de cele mai multe ori evidentă de la diagnosticul inițial.

Terapia empirică a bolnavilor cu pneumonii nozocomiale

Terapia empirică. Opțiunile pentru terapia empirică sunt listate în tabelul de mai sus. Tratamentul trebuie început imediat după recoltarea probelor bacteriologice. Problema cea mai importantă în selectarea antibioticelor o reprezintă, așa cum am subliniat deja, prezența factorilor de risc pentru germeni rezistenți.

Pentru bolnavii cu pneumonie precocă (febră apărută la mai puțin de 5 zile de la internare), care nu au primit recent antibiotice și în absența altor factori de risc, se pot utiliza schemele terapeutice descrise pentru pneumoniile comunitare. Majoritatea pacienților *fără* factori de risc pot fi tratați cu un singur antibiotic. Diferența majoră față de pneumonia comunitară o reprezintă incidența scăzută a patogenilor „atipici” în pneumonia nozocomială; este exceptată *Legionella* care poate fi un patogen nozocomial, mai ales când există deficiențe la sistemul de aprovizionare cu apă potabilă al spitalului.

Dacă pneumonia survine la > 5 zile de la internare, probabilitatea infectării cu germeni chimioresistenți rezistenți este înaltă. Recomandarea standard în aceste situații este pentru o asociere de 3 antibiotice: două care acționează direct pe *Ps. aeruginosa* și unul pe SAMR, asociere care va fi indicată numai după punerea în lucru a unei probe bacteriologice de determinare a chimisensibilității germenilor.

β -lactamele active pe *Ps. aeruginosa* sunt: ceftazidima, cefepima, imipenemul, combinațiile piperacilină/tazobactam și ticarcilină/clavulanat, aztreonamul. Sunt preferate combinațiile piperacilină/tazobactam și ticarcilină/clavulanat celorlalte peniciline (ex: ticarcilină și piperacilină



singure) deoarece au o activitate mai bună inclusiv asupra *Klebsiella pneumoniae*, un patogen frecvent. Dintre fluorchinolone, Ciprofloxacină, care are activitatea anti – *Ps. aeruginosa* cea mai potentă, va fi rezervată acestui tip de bolnavi.

Beneficiul asocierii unui aminoglicozid la un β -lactam este discutabil deoarece adăugarea aminoglicozidelor în tratamentul pneumoniilor cu bacili gram-negativi are câteva limite: nivelul scăzut atins în secrețiile bronșice, scăderea activității antimicrobiene datorită acidității relative a secrețiilor purulente și anaerobiozei din plămânul infectat, precum și efecte secundare importante (nefrotoxicitatea și ototoxicitatea). Concentrația acestora în secrețiile bronșice crește dacă sunt administrate prin instilație sau nebulizare. Luând în considerare acest fapt, precum și pe acela că există o rată înacceptabil de înaltă de decese prin pneumonii nosocomiale cauzate de *Ps. aeruginosa* în ciuda terapierilor combinate, terapiile locale ce includ aerosoli cu antibiotice, trebuie reconsiderate.

Tratamentul cu doze standard de Vancomicină în pneumoniile cauzate de SAMR a devenit inefficient în până la 40% din cazuri. Linezolidul este de preferat în aceste situații, în special la bolnavii cu insuficiență renală.

Terapia specifică. Odată agentul etiologic stabilit, terapia antibiotică empirică poate fi înlocuită cu una specifică.

Pentru *Ps. aeruginosa* și SAMR se vor utiliza combinațiile terapeutice deja descrise. În cazul izolării unor specii de *Acinetobacter* se vor folosi: Imipenemul 3 x 1g/zi sau Meropenemul 3 x 1g/zi sau Ampicilina/sulbactam 3 x 3g/zi. Pentru infecțiile cu *Legionella* se indică fluorchinolonele respiratorii, iar pentru asocierea infecțiilor fungice se vor utiliza: Fluconazolul 2 x 800mg/zi, Caspofunginul 70 mg doză unică sau Voriconazolul 2 x 4mg/kg dacă se evidențiază infecția cu specii de *Aspergillus*.

3. Exacerbările infecțioase din BPOC

Exacerbarea este un eveniment în care cursul natural al bolii (dispnee, tuse, expectorație) se modifică în mod suficient pentru a determina o schimbare de tratament. Nu există o clasificare larg agreată a exacerbărilor.

Tratamentul antibiotic este empiric, în funcție de spectrul etiologic al germenilor izolați din spută și de spectrul local de sensibilitate al acestor germeni. Vor primi antibiotice pacienții care prezintă accentuarea dispneei, creșterea volumului și a purulenței sputei, precum și cei care necesită ventilație mecanică. Principalele bacterii implicate sunt: *H. influenzae*, *Str. pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, la care se adaugă, mai rar, *Staph aureus* și *Ps. aeruginosa*, împreună cu ceilalți bacili gram-negativi.

Antibioticele de primă intenție sunt: amoxicilina cu sau fără acid clavulanic, macrolidele și doxicilina. În funcție de sensibilitatea germenilor și de rezultatele antibiogramelor se va alege în spital antibioticul adecvat. Se preferă calea de administrare orală pe o durată totală de 5-10 zile.

4. Abcesul pulmonar

Timp de mulți ani, penicilina a fost principalul antibiotic folosit în terapia abceselor pulmonare. Datorită apariției microorganismelor producătoare de β -lactamaze, clindamicina (150-300 mg la fiecare 6 ore) ar putea fi considerată acum terapia standard. Clindamicina trebuie utilizată însă cu precauție datorită unei rate ridicate de asociere cu infecția cu *Clostridium difficile* (diaree). Alți agenți, precum carbapenemele și combinațiile de β -lactami/inhibitori de β -lactamaze, pot fi utile în unele cazuri. Metronidazolul se poate asocia schemelor descrise, singur însă nu este recomandat deoarece nu acționează asupra cocilor gram-pozitivi microaerofili.

Abcesele de aspirație cu anaerobi trebuie tratate până când examenul radiologic indică rezorbție completă sau numai o mică cavitate reziduală stabilă, adică 6-8 săptămâni pentru a preveni recăderile. Ineficiența tratamentului medical după această perioadă de timp sugerează de regulă o altă etiologie decât cea infecțioasă.



AUTORITATEA DE SĂNĂTATE PUBLICĂ A MUNICIPIULUI BUCUREȘTI
SPITALUL CLINIC DE BOLI INFECȚIOASE ȘI TROPICALE
„DR. VICTOR BABEȘ”

Șos. Mihai Bravu nr. 281 – 283, sector 3 Tel: 317.27.27, 317.27.28 Tel/Fax: 317.27.21
web site: www.spitalulbabes.ro e-mail: vbabes@xnet.ro



Indicațiile de tratament chirurgical în abcesul pulmonar (rare) sunt reprezentate de: eșecul terapiei medicamentoase ($\approx 10\%$ din cazuri) hemoptizia masivă, suspiciunea de etiologii noninfecțioase (ex. neoplasmul pulmonar).

În general, prognosticul bolnavilor cu abcese pulmonare primitive cu anaerobi este bun, cu o rată de curabilitate de 90-95%. O rată înaltă de mortalitate s-a raportat la pacienții imunocompromiși, la cei cu comorbidități importante, precum și la cei cu infecții cu *Ps. aeruginosa*, *Staph. aureus* și *K. pneumoniae*.

5. Bronșiectaziile

Antibioticele reprezintă tratamentul de bază în bronșiectazii. Pentru pacienții cu exacerbări mai puțin frecvente, caracterizate prin creșterea cantității și purulenței sputei, antibioticele se folosesc numai în cursul episoadelor acute. Chiar dacă alegerea ideală a antibioticului se face în funcție de colorația Gram și de examenul cultural al sputei, terapia empirică (spre ex. cu amoxicilină, fluorochinolone) este cea care se instituie inițial. Infecția cu *Ps. aeruginosa* ridică probleme speciale deoarece se însoțește de o rată mare de deteriorare a funcțiilor pulmonare și de o înrăutățire a calității vieții. Atunci când *Ps. aeruginosa* este prezent, tratamentul se va face cu o fluorochinolonă, un aminoglicozid, o carbapenemă sau o cefalosporină de generația a treia. Nu există un consens asupra duratei terapiei, 10-14 zile pare a fi însă durata optimă.

Intocmit

Dr Olimpia Nicolaescu
Medic Primar Pneumolog

Director Medical
Dr Florescu Simin -Aysel