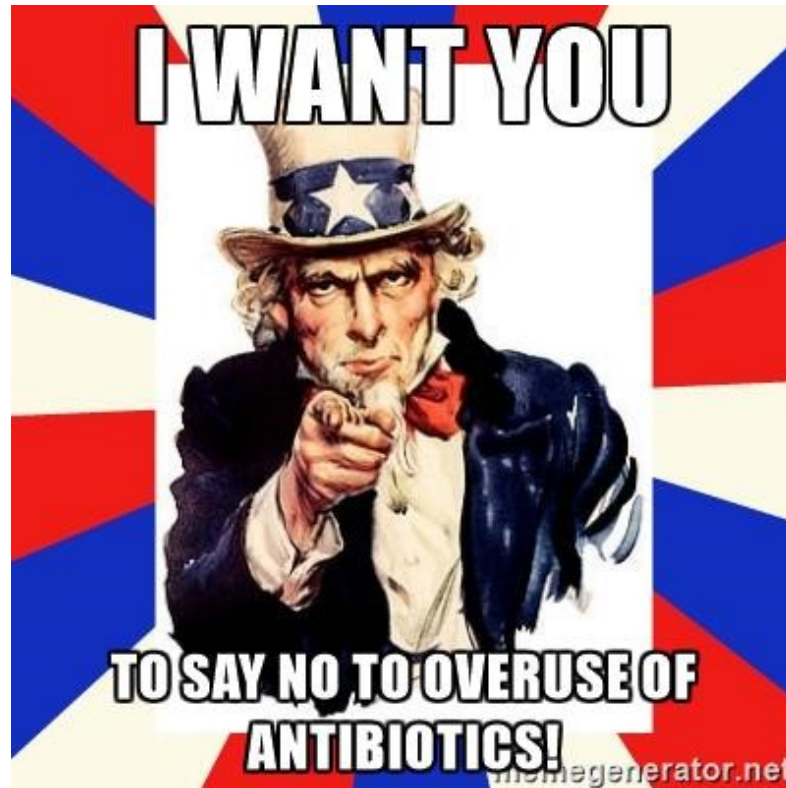


# **Antibiotično zdravljenje okužb spodnjih dihal**

Prof. dr. Bojana Beović, dr. med.  
Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja  
UKC Ljubljana

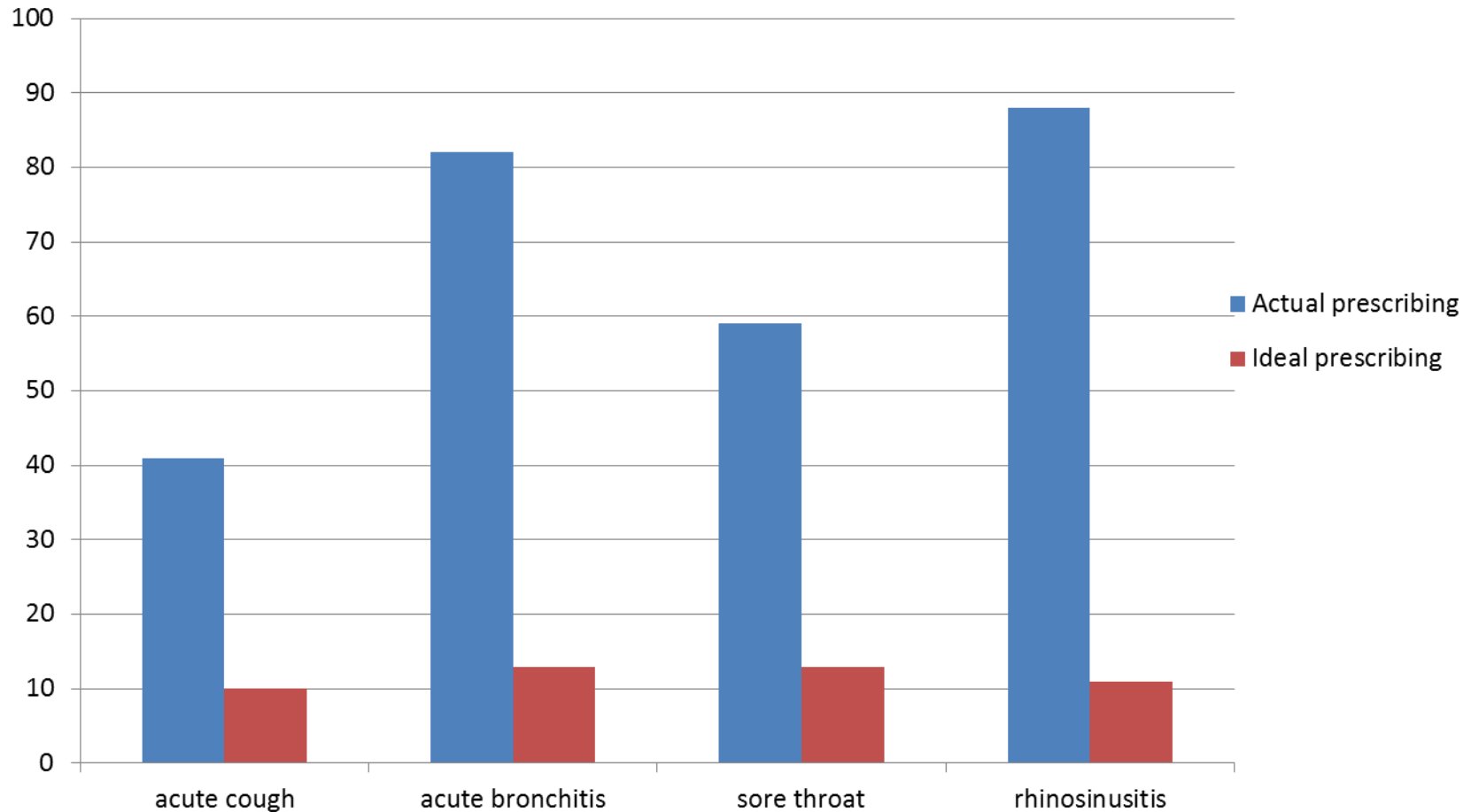
- Akutna nespecifična okužba dihal
- Akutni laringitis
- Akutni traheitis
- Akutni bronhitis



## **Virusne bolezni! Razgovor z bolnikom!**

<https://memegenerator.net/instance/65024089/uncle-sam-i-want-you-i-want-you-to-say-no-to-overuse-of-antibiotics>

# Proportion of visits with antibiotic prescription in primary care, %



# Antibiotics or Not for ARI?

1,531,019 visits with ARI in primary care, 65% received antibiotics

	Serious adverse events*	Minor adverse events	Pneumonia hospitalisation per 100.000 visits*
	<i>per 100,000 patients</i>		
Antibiotic therapy	8.48	83.18**	17.96**
No antibiotic therapy	7.75	28.00**	21.93**

**Number needed to be treated to avoid 1 pneumonia: 12,255**  
**The difference in pneumonia rate was nonsignificant when they excluded pneumonias diagnosed on index day.**

**Antibiotics are most effective against rapidly evolving pneumonia?**  
**The difference is caused by misdiagnosis of pneumonia on index day?**

# Antibiotics or Not in ARI: are All Syndromes the Same?

**Table 4 | Protective effect of antibiotics for common respiratory tract infections and number needed to treat to prevent one complication**

Infection/adverse outcome (age group)	Adjusted odds ratio* (95% CI)	Number needed to treat (95% CI)	P value
URTI/pneumonia (all ages)	0.68 (0.58 to 0.79)	4407 (2905 to 9126)	<0.001
Otitis media/mastoiditis (all ages)	0.56 (0.37 to 0.86)	4064 (2393 to 13 456)	0.008
Sore throat/quinsy (all ages)	0.84 (0.73 to 0.97)	4300 (2522 to 14 586)	0.021
Chest infection/pneumonia (significant interaction between prescribing and age):			
0-4 years	0.22 (0.17 to 0.27)	101 (85 to 125)	<0.001
5-15 years	0.18 (0.13 to 0.24)	96 (73 to 137)	<0.001
16-64 years	0.27 (0.23 to 0.32)	119 (105 to 136)	<0.001
≥65 years	0.35 (0.33 to 0.38)	39 (36 to 42)	<0.001

URTI=upper respiratory tract infection.

\*Adjusted for age, sex, and social deprivation.

Petersen I, et al. BMJ 2007; 335: 982.

# Primer

- Pacient, 67-letni upokojenec, pride v vašo ambulanto. Pritožuje se zaradi 3 dni trajajočega kašlja s produktivnim, rjavkastim izpljunkom, visoke temperature in splošne oslabelosti. Pove, da se je počutil prehlajenega, a se stanje ni izboljšalo.

## Osebna anamneza

- Sladkorna bolezen tipa 2 (HbA1c 7,4%)
- Arterijska hipertenzija
- Bivši kadilec (20 pack-years, opustil pred 10 leti)

# Klinični pregled

- Temperatura: 38,9 °C
- Pulz: 104/min
- Frekvenca dihanja: : 24/min
- Krvni tlak: 138/82 mmHg
- SpO<sub>2</sub>: 93 %
- Zavest: Orientiran
- Pri avskultaciji pljuč slišite krepitacije in bronhialno dihanje v desni spodnji pljučni loži. Perkutorno je tam zamolklost. Ostalo dihanje je normalno vezikularno

# Ali ima bolnik pljučnico?

# ESCMID & ERS Guidelines 2011

Pri bolniku z okužbo spodnjih dihal je treba sumiti, da ima pljučnico, če je prisoten eden od naslednjih ZNAKOV/SIMPTOMOV:

- Novi žariščni znaki pri avskultaciji,
- dispneja/tahipneja
- Srčni utrip >100
- vročina >4 dni

Pri bolnikih z okužbami spodnjih dihal in resnimi PRIDRUŽENIMI boleznimi je treba razmisliti o antibiotikih = gre za pljučnico:

- srčna odpoved;
- insulinsko odvisni diabetes melitus;
- Resna nevrološka motnja (možganska kap itd.)

## NICE: CRP kot merilo pri zunajbolnišnični pljučnici

- $< 20$  mg/L: ni pljučnica = ne antibiotik
- Med 20 in 100: odloženo antibiotično zdravljenje (če se poslabša)
- $> 100$ : pljučnica = predpišemo antibiotik

# C- reactive Protein

Studies in primary care.

Comparison with standard of care.

- Fewer patients got antibiotics at the start,
- Less antibiotics during 28-days follow up,
- No significant difference in mortality, re-consultation, symptom resolution, quality of life
- No difference in admissions.

# Procalcitonin vs standard of care

Studies including primary care and emergency dpts

- Lower antibiotic use, no difference in mortality and symptom resolution
- More patients admitted to hospital in comparison to standard of care

## Indirect comparisons

- PCT performs better than C-rp in decreasing antibiotic use.
- C-rp correlates better with chest x-ray confirmed CAP.

**NICE DOES NOT INCLUDE PROCALCITONIN IN IT'S  
RECOMMENDATIONS ON CAP.**

# BUT!

Different pre-test probabilities of CAP in the studies on biomarkers!

US Guidelines 2018: *We recommend that empiric antibiotic therapy should be initiated in adults with clinically suspected and radiographically confirmed CAP regardless of initial serum procalcitonin level (strong recommendation, moderate quality of evidence).*

Author, year	Relevant cases (n)	Procalcitonin cutoff (ng/mL)	Sensitivity (%)
Hedlund, 2000	27	0.50	77.8%
Masia, 2005	56	0.15	37.5%
Hirakata, 2008	40	0.50	45.0%
Daubin, 2009*	13	0.25	69.2%
Song, 2011*	11	0.35	81.8%
Ahn, 2011*	16	1.50	56.3%
Kasamatsu, 2012	113	0.50	39.8%
Musher, 2013	60	0.25	68.3%
Pfister, 2014*	55	0.25	90.9%
Rodriguez, 2016*†	196	0.25	78.0%
Self, 2017	236	0.25	66.9%

See appendix for full reference details. \*All patients with mixed bacterial and influenza infection. †Includes 9 patients with aspergillus fungal infection.

**Table: Sensitivity of procalcitonin concentrations for predicting bacterial infection in patients with community-acquired pneumonia**

Kamat IS, et al. Lancet Infect Dis 2018;18:496–497.

Metlay J, et al. Am J Respir Crit Care Med Vol 200, Iss 7, pp e45–e

# Kje bomo bolnika zdravili?

# Ocena resnosti pljučnice

<b>C</b>	<b>Zavest (consciousness)</b>	
<b>R</b>	<b>Frekvenca dihanja (respiratory rate)</b>	<b>≥ 30/min</b>
<b>B</b>	<b>Krvni tlak (blood pressure)</b>	<b>&lt; 90 mmHg sist</b>
<b>A</b>	<b>Starost (age)</b>	<b>≥ 65 let</b>

	<b>Smrtnost (%)</b>		
0	0 - 3	ambulantno	Blaga
1	0-14	hospitalno ali ambulantno	Blaga
2	7 - 22	hospitalno	Srednje huda
3, 4	17 - 55	hospitalno	Huda

Spindler C, 2012 (Švedske smernice 2012)  
NICE, 2014

# ANTIBIOTIK?

- V večini raziskav najpogostejši *S. pneumoniae*, a delež ni zelo visok
- *H. influenzae* in enterobakterije lahko kontaminanti, ker kolonizirajo dihala
- Pri *C. pneumoniae* lahko lažno pozitivna serologija
  
- Ni bistvenih sprememb v etiologiji v zadnjih letih

# Izolati bakterije *Streptococcus pneumoniae* iz sterilnih kužnin z **MIK > 0,06 mg/L** na 100.000 prebivalcev v Sloveniji in delež

	2020	2021	2022	2023	2024
Št izolatov na 100.000 prebivalcev	1.11	0,57	0,77	1,29	2,14
% izolatov, ki ima MIK>0,06 mg/L	13,4	6,4	7,1	11,7	17.1

# Občutljivost bakterije Haemophilus influenzae v Sloveniji 2017 (SKUOPZ)

Antibiotik	Okrajšava	% S	% I	% R	Število prvih izolatov
Ampicilin	AM	80,0	/	20,0	1668
Amoksisicilin s klavulansko ksl.	AMC	92,1	/	7,9	1668
Cefotaksim	CTX	99,1	0	0,9	1402
Trimetoprim-sulfametoksazol	SXT	74,7	1,6	23,8	1665
Tetraciklin	Te	98,6	0,4	1,1	1663
Levofloksacin	LVX	97,4	/	2,6	1326
Moksifloksacin	MXF	97,4	/	2,6	1629

Štrumbelj I, Pirš M, Berce I, Bombek Ihan M, Fišer J, Golle A, Grmek Košnik I, Harlander T, Jeverica S, Kavčič M, Matos T, Mioč V, Mueller - Premru M, Paragi M, Piltaver Vajdec I, Ribič H, Seme K, Štorman A, Tomič V, Zdošek B, Žolnir - Dovč M. *Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike - Slovenija 2017*. Ljubljana: Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ); 2018. 1. izdaja. Dosegljivo na: <http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz>

# Občutljivost bakterije Haemophilus influenzae v Sloveniji 2017 (SKUOPZ)

Antibiotik	Okrajšava	% S	% I	% R	Število prvih izolatov
Ampicilin	AM	80,0	/	20,0	1668
Amoksicilin s klavulansko ksl.	AMC	92,1	/	7,9	1668
Cefotaksim	CTX	99,1	0	0,9	1402
Trimetoprim-sulfametoksazol	SXT	74,7	1,6	23,8	1665
Tetraciklin		98,6	0,4	1,1	1663
Levofloksacin		97,4	/	2,6	1326
Moksifloksacin		97,4	/	2,6	1629

UKC Ljubljana 2024:  
 Amox: 76,1% S, 23,9% R  
 Am/C 92,3% S, 7,7%R

Pirš M in sod. Interni podatki UKCL

Štrumbelj I, Pirš M, Berce I, Bombek Ihan M, Fišer J, Golle A, Grmek Košnik I, Harlander T, Jeverica S, Kavčič M, Matos T, Mioč V, Mueller - Premru M, Paragi M, Piltaver Vajdec I, Ribič H, Seme K, Štorman A, Tomič V, Zdošek B, Žolnir - Dovč M. *Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike - Slovenija 2017*. Ljubljana: Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ); 2018. 1. izdaja. Dosegljivo na: <http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz>

Terapija mora  
delovati na  
*S. pneumoniae*

Širši spekter  
antibiotikov je  
potreben pri huje  
bolnih ali bolj ranljivih  
gostiteljih.

Interaktivno

vprašanje

Kaj se priporoča kot prva možnost empiričnega zdravljenja CAP pri ambulantnih bolnikih?

amoxiclav

makrolid

Kombinacija (beta-laktam + makrolid ali fluorokinolon)

Amoksicilin

fluorokinolon

Interaktivno vprašanje

# Comparison of recent community-acquired pneumonia treatment guidelines: OUTPATIENTS

ESCMID 2011

**amoxicillin, doxycycline**  
**alternative: azithromycin, clarithromycin, erythromycin**

Sweden 2017	<b>amoxicillin</b> alternative doxycycline or erythromycin
NICE 2014, 2019, 2022	<b>amoxicillin</b> alternative: doxycycline (clarithromycin, erythromycin)
BTS 2015	<b>amoxicillin</b> alternative: claritromycin, doxycycline
The Netherlands 2016	<b>amoxicillin</b> alternative: doxycycline
USA 2019	<b>amoxicillin or doxycycline or macrolide</b> comorbidities: co-amoxiclav + macrolide or fluoroquinolone monotherapy
Germany 2021	<b>amoxicillin (co-amoxiclav)</b> alternative: doxycycline, clarithromycine, azithromycin, moxifloxacin, levofloxacin
France 2025	<b>amoxicillin</b> , comorbidities from a list: co-amoxiclav

# Zakaj makrolidni antibiotiki niso potrebni pri blagi izvenbolnišnični pljučnici?

Pri bakteriji *Mycoplasma pneumoniae* so študije pri otrocih pokazale, da je vpliv antibiotikov na potek bolezni vprašljiv, pogosta kolonizacija.

Pri odraslih bolnikih sta dve študiji pri hospitaliziranih, a rahlo bolnih bolnikih s ZBP pokazali, da dodajanje makrolidnega antibiotika, ki bi deloval na *M. pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* in *Legionella pneumophila*, ni vplivalo na izid.

Ni na voljo nobenih specifičnih podatkov o vplivu zdravljenja z antibiotiki na potek okužbe s *C. pneumoniae*.

Pljučnica, ki jo povzroča *L. pneumophila*, je običajno hujša in jo je mogoče pri blago bolnih osebah prezreti

Ameriške smernice za zdravljenje CAP pri bolnikih s kroničnimi boleznimi priporočajo kombinacijo beta-laktamskega antibiotika in makrolida ali fluorokinolona kot monoterapijo. malo raziskav o ambulantnem zdravljenju CAP, zato priporočajo enako kot za hospitalizirane bolnike, hkrati omenjajo:

- da sta tako *L. pneumophila* kot Gram-negativni bacili redka pri blagi pljučnici
- možno je, da priporočilo odraža tudi možnost hospitalizacije, ki je za ameriške paciente drugačna kot za evropske.

Kakšno trajanje antibiotikovega zdravljenja priporočate večini bolnikov s CAP?

- 7 dni
- 
- 3 dni
- 
- 5 dni
- 
- 10 dni

# „Evolucija“ trajanja antibiotičnega zdravljenja

## ambulantno zdravljenje

leto	trajanje	Organizacija/država
2007	≥ 5 dni	IDSA /ATS / ZDA
2011	8 dni	ESCMID /EU
2018	lahko 5 dni	Nizozemska / SWAB
2018	7 dni	Švedska / Infektološko združenje
2019	≥ 5 dni	IDSA/ATS /ZDA
2025	3 dni	Francija / soglasje več združenj
2025	3 dni	IDSA/ATS

# Discontinuing $\beta$ -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



Patients who were stable after 3 days of treatment.

Most patients received co-amoxiclav.

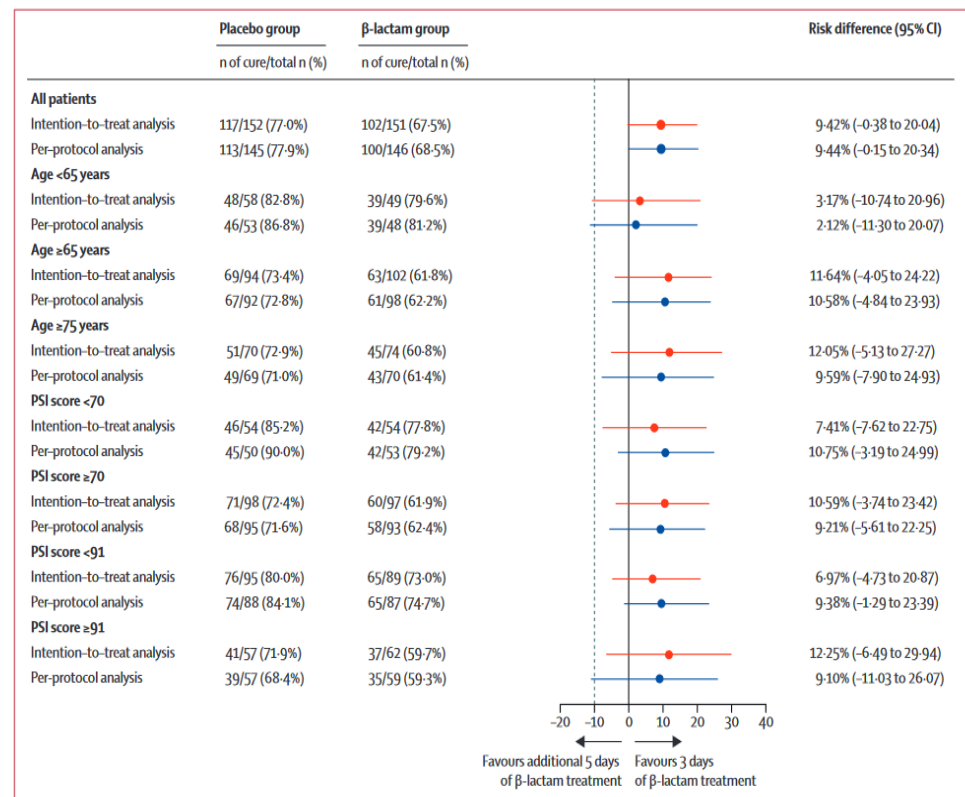
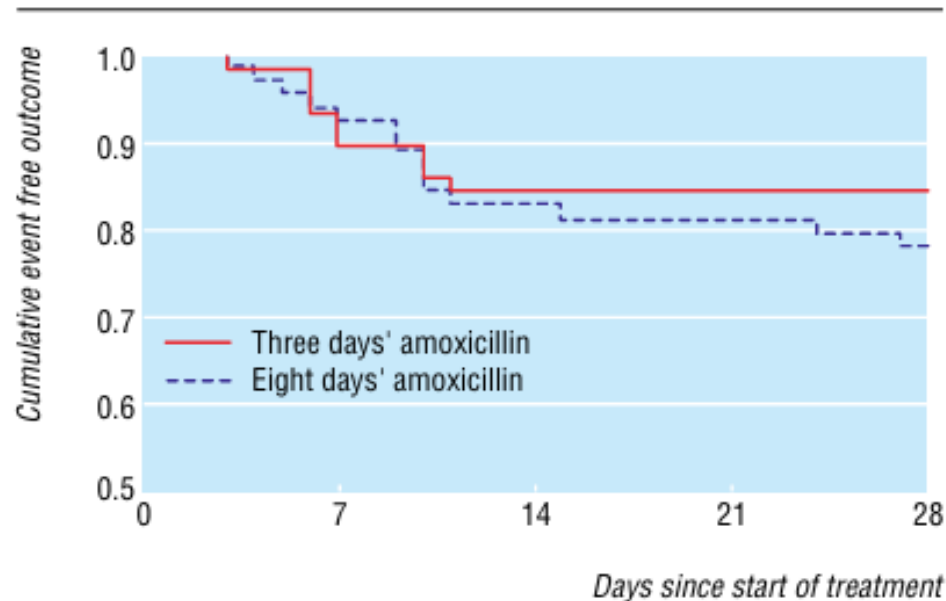


Figure 2: Primary outcome of cure at day 15, in the intention-to-treat and per-protocol population, and post-hoc subgroup analyses. Data are n/N (%) and risk difference with 95% CI in parentheses. Vertical dotted line indicates non-inferiority margin. PSI=Pneumonia Severity Index.

# Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study

Rachida el Moussaoui, Corianne A J M de Borgie, Peterhans van den Broek, Willem N Hustinx, Paul Bresser, Guido E L van den Berk, Jan-Werner Poley, Bob van den Berg, Frans H Krouwels, Marc J M Bonten, Carla Weenink, Patrick M M Bossuyt, Peter Speelman, Brent C Opmeer, Jan M Prins

- More severely ill patients and more smokers in the three days study arm
- Equal distribution of PSI classes (46 and 41% in Class II, 30 and 27% in class III)
- Median age in three days arm was 54 yrs (IQR 40-70), and 60 (IQR 40-75) in 8-days arm



# Francoske smernice 2025

- Pri blagih (ambulantnih) in zmerno težkih (hospitalizacija na navadnem oddelku) primerih, če so vsa klinična merila stabilnosti izpolnjena na dan 3: priporoča **tridnevni antibiotični režim**
- Če so klinična merila stabilnosti izpolnjena med tremi in petimi dnevi: **5-dnevno antibiotično zdravljenje**
- V drugih primerih nezapletene CAP se priporoča **7-dnevno antibiotično zdravljenje**

Klinična merila stabilnosti pri zunajbolnišnični pljučnici:

Temperatura  $\leq 37,8$  °C

Sistolični krvni tlak  $\geq 90$  mmHg

Srčni utrip  $\leq 100$ /min

Dihalna frekvenca  $\leq 24$ /min

SpO<sub>2</sub>  $\geq 90$  % na zraku

# IDSA/ATS 2025

Trajanje antibiotika pri bolnikih z zunajbolnišnično pljučnico: pri bolnikih, ki dosežejo klinično stabilnost: 5 dni oziroma najmanj 3 dni.

Kdaj 3-dnevno zdravljenje ni mogoče:

- Ovire pri samoocenjevanju, spremljanju ali komunikaciji za zagotovitev okrevanja
- Organizem, ki zahteva daljše življenje (tj. *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, sum na legionelo ali drugi znotrajcelični mikroorganizmi)
- Radiografske ugotovitve (visoka obremenitev z boleznijo, nekrotizirajoč proces, goste konsolidacije)
- Osnovna pljučna bolezen (npr. bronhiektaza, postobstruktivna pljučnica, kronična respiratorna insuficienca)
- Nedavna hospitalizacija ali prebivalec v ustanovi za dolgotrajno oskrbo

Amoksicilin ali amoksicilin s klavulansko kislino?

# Amoksicilin vs amoksicilin s klavulansko kislino

Francoske smernice 2025: Komorbiditete, ki spreminjajo izbiro verjetnostne antibiotične terapije za CAP:

- hospitalizacija v preteklih treh mesecih
- antibiotična terapija v preteklem mesecu
- sindrom odvisnosti od alkohola
- težave s požiranjem
- huda nevrološka bolezen s tveganjem požiranja "na napačen način"
- aktivna maligna bolezen
- Imunska pomanjkljivost
- huda KOPB (FEV1 < 50 %) ali kronična respiratorna odpoved (terapija s kisikom ali neinvazivna ventilacija)
- kongestivno srčno popuščanje
- odpoved jeter
- kronična ledvična odpoved (GFR < 30 mL/min)

# Nujne spremembe

- **Pri ambulantnem zdravljenju manj amoksicilina s klavulansko kislino in več amoksicilina (preširoka opredelitev „kroničnih bolezni“)**
- **Manj makrolidnih antibiotikov, več doksiciklina**
- **Krajše trajanje antibiotičnega zdravljenja: 3 do 5 dni za večino bolnikov!**